

**Etude pharmacodynamique de deux  
extraits fluides de feuilles stabili-  
sées de Nerium Oleander.**

---

**THÈSE**

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Pharmacie de Montpellier

le 11 Juillet 1945

PAR

**JULIETTE DESBORDES**

Pharmacien Chef de l'Hôpital Psychiatrique de Saint-Alban  
Ex-préparateur de Pharmacie Galénique et Pharmacodynamie

Prix de la Ville de Montpellier

Lauréate de la Faculté de Pharmacie de Montpellier

**POUR OBTENIR LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ**

(MENTION : PHARMACIE)

---

|      |   |                                                            |   |                    |
|------|---|------------------------------------------------------------|---|--------------------|
| JURY | { | MM. A. ASTRUC, Doyen, <i>Président</i>                     | { | <i>Assesseurs.</i> |
|      |   | E. GIROUX, Professeur.                                     |   |                    |
|      |   | P. MONNIER, professeur agrégé à<br>la Faculté de Médecine. |   |                    |

---

MONTPELLIER

IMPRIMERIE DE LA CHARITÉ

1945



**Etude pharmacodynamique  
de deux extraits fluides de feuilles stabilisées  
de NERIUM OLEANDER**



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

# Etude pharmacodynamique de deux extraits fluides de feuilles stabili- sées de *Nerium Oleander*.

---

## THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Pharmacie de Montpellier

le 11 Juillet 1945

PAR

**JULIETTE DESBORDES**

Pharmacien Chef de l'Hôpital Psychiatrique de Saint-Alban  
Ex-préparateur de Pharmacie Galénique et Pharmacodynamie

Prix de la Ville de Montpellier

Lauréate de la Faculté de Pharmacie de Montpellier

POUR OBTENIR LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

(MENTION : PHARMACIE)

---

|      |   |                                                            |   |                    |
|------|---|------------------------------------------------------------|---|--------------------|
| JURY | { | MM. A. ASTRUC, Doyen, <i>Président</i>                     | { | <i>Assesseurs.</i> |
|      |   | E. GIROUX, Professeur.                                     |   |                    |
|      |   | P. MONNIER, professeur agrégé à<br>la Faculté de Médecine. |   |                    |

---

MONTPELLIER

IMPRIMERIE DE LA CHARITÉ

---

1945

# Faculté de Pharmacie de Montpellier

## ADMINISTRATION

| MM.                             |             |
|---------------------------------|-------------|
| A. ASTRUC (O. ✱, I. P. ☞) ..... | Doyen.      |
| E. CANALS (I. P. ☞) .....       | Assesseur.  |
| TOURRETTE (I. P. ☞) .....       | Secrétaire. |

## PROFESSEURS

| MM.                                     |                                            |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------|
| A. ASTRUC (O. ✱, I. P. ☞) .....         | Phar. galénique et pharmacodynamie.        |
| C. HOLLANDE (I. P. ☞) .....             | Zoologie et micro-biologie.                |
| A. JUILLET (I. P. ☞) .....              | Botanique et matière médicale.             |
| E. CANALS (I. P. ☞) .....               | Physique.                                  |
| P. JAULMES (A. ☞) .....                 | Analyse et Toxicologie.                    |
| R. DOLIQUE (A. ☞) .....                 | Chimie minérale et Pharmacie industrielle. |
| J. GIROUX, Professeur sans chaire. .... | Pharmacodynamie.                           |
| R. GRANGER, chargé du cours .....       | Chimie organique et chimie biologique.     |
| P. CASTEL (A. ☞) chargé du cours .....  | Pharmacie chimique.                        |

## DOYEN HONORAIRE

M. G. MASSOL (✱, I. P. ☞, ☛)

## PROFESSEURS HONORAIRES

| MM.                                                        |  |
|------------------------------------------------------------|--|
| M. MOUSSERON, (A. ☞) professeur à la Faculté des Sciences. |  |
| A. FAUCON (O ✱, I. P. ☞) ☛, C GO ✱)                        |  |

## CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

| MM.                        |                             |
|----------------------------|-----------------------------|
| A. JUILLET (I. P. ☞) ..... | Botanique.                  |
| E. CANALS (I. P. ☞) .....  | Hydrologie.                 |
| P. JAULMES (A. ☞) .....    | Toxicologie.                |
| R. DOLIQUE (A. ☞) .....    | Pharmacie industrielle.     |
| R. GRANGER .....           | Chimie organique.           |
| J. GIROUX .....            | Physiologie.                |
| J. SUSPLUGAS .....         | Cryptogamie et Zoologie.    |
| L. ASTRUC .....            | Législation pharmaceutique. |

## CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES

| MM.                      |                     |
|--------------------------|---------------------|
| L. FARRÉ (I. P. ☞) ..... | Chimie et Pharmaci. |
| J. SUSPLUGAS .....       | Histoire naturelle. |
| R. MARIGNAN .....        | Chimie..            |

NOTA. — La Faculté de Pharmacie n'accepte la responsabilité d'aucunes opinions émises par les candidats dans les Thèse ou Synthèses qui sont présentées



A LA MÉMOIRE  
DE MES GRANDS-PARENTS

A MES PARENTS

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE DOYEN A. ASTRUC

Doyen de la Faculté de Pharmacie

Professeur de Pharmacie galénique et Pharmacodynamie

Correspondant national de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'honneur

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. GIROUX

Professeur sans chaire

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MONNIER

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine

Chargé du cours de Chimie biologique à la Faculté de Pharmacie

A TOUS MES MAITRES

DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE MONTPELLIER

## AVANT-PROPOS

A la fin de nos années d'études universitaires, ce n'est pas sans une certaine émotion que nous jetons un regard sur le passé. Ce sont en effet les années pendant lesquelles nous n'avons cessé d'être entourée par toute la sollicitude de nos Maîtres et par tout le dévouement de nos camarades de laboratoire. Nous les unissons ici dans un même sentiment de profonde reconnaissance.

Monsieur le Doyen ASTRUC nous a admise dans son laboratoire quand nous étions encore étudiante inexpérimentée. Il n'a cessé, au cours de nos années de Faculté, de nous témoigner toute sa bienveillance. Avec sa grande bonté, il nous a prodigué ses encouragements. Malgré toutes ses occupations, nous l'avons toujours trouvé prêt à nous aider et à nous conseiller.

Nous tenons à assurer ce Maître éminent de notre plus respectueuse gratitude et de notre bien vive admiration.

Dès notre arrivée à la Faculté, Monsieur le Professeur GIROUX nous a initiée à la Pharmacodynamie. Le laboratoire qu'il venait de créer, avec l'aide de Monsieur le Doyen ASTRUC, était déjà en plein essor. Sans cesse guidée par ce Maître qui a toujours stimulé notre travail, nous avons été heureuse de devenir son préparateur. Il a su conserver dans son laboratoire l'esprit d'équipe qui permet de travailler mieux et plus agréablement, et qui donne, lorsqu'on a quitté la Faculté, la nostalgie des années écoulées.

Qu'il veuille bien croire à notre plus profond attachement et à notre fidèle reconnaissance.

Monsieur le Professeur MONNIER nous fait le grand honneur d'accepter de juger notre travail. Nous le remercions pour l'intérêt qu'il a porté à nos expériences de Pharmacodynamie et pour les judicieux conseils qu'il a bien voulu nous adresser.

Nous tenons à assurer tous nos Maîtres de la Faculté de Pharmacie de notre vive gratitude. Ils nous ont enseigné, nous ont ouvert des horizons nouveaux et nous ont permis d'aimer tout particulièrement la voie que nous avons choisie. Nous nous efforcerons d'être digne de leur exemple.

Nos remerciements vont à Monsieur GUIBERT, chef de Travaux d'Anatomie pathologique à la Faculté de Médecine. Grâce à lui, nous avons pu examiner les lésions histologiques provoquées par le *Nerium*.

Nous ne saurions oublier ici notre maître de stage, Monsieur SCHNEIDER. Il n'a cessé de nous manifester son intérêt et sa sympathie. Nous l'en remercions et lui gardons un très fidèle souvenir.

Monsieur HOARAU, assistant de Pharmacie galénique et Pharmacodynamie, a été pour nous tout d'abord un exemple, puis un ami que nous n'oublierons jamais. Il nous a encouragée et nous a apporté son aide si précieuse. Nous l'assurons de toute notre reconnaissance.

Enfin, nous remercions « l'équipe » entière du laboratoire de Pharmacie galénique et Pharmacodynamie et, en particulier, Mademoiselle MATHIEU. Nous avons tous essayé de suivre la voie tracée par les « anciens » en nous efforçant de la perpétuer. Tous nos camarades nous ont manifesté le plus grand dévouement. Nous nous sommes rendu compte que l'amitié n'était pas un vain mot. Nous avons vécu ensemble des années qui resteront gravées dans notre souvenir.

## INTRODUCTION

Ce travail fait suite aux recherches effectuées au laboratoire de Pharmacie galénique et de Pharmacodynamie de notre Faculté sur une plante de la famille des *Apocynées*, le *Nerium Oleander*, communément appelée Laurier-rose.

MM. ASTRUC et GIROUX ont montré, avec leurs élèves [1 et 2], à la suite de nombreuses recherches expérimentales sur ce végétal, la supériorité des organes stabilisés sur les organes séchés à l'ombre. Ces auteurs ont, d'autre part, indiqué les raisons pour lesquelles il convenait, dans la pratique, de préférer les feuilles aux écorces. Il restait dès lors à effectuer une étude pharmacodynamique détaillée des feuilles stabilisées de Laurier-rose afin d'en permettre éventuellement l'emploi thérapeutique.

C'est ce travail que MM. ASTRUC et GIROUX ont bien voulu nous confier et que nous nous sommes efforcée de mener à bien et cela au milieu de difficultés sans nombre. Car, pour expérimenter, en Pharmacodynamie, il faut des animaux, et les chiens étaient devenus rares ; nous avons dû nous en procurer en dehors de notre ville (on entrevoit aisément les difficultés de transports rencontrées). Les lapins étaient « denrée contingentée », et les laboratoires n'avaient que de maigres attributions ; les cobayes étaient devenus introuvables et tombaient presque dans la catégorie des produits « de marché noir ». Les rats blancs étaient difficiles à nourrir. N'en disons pas davantage sur ce sujet !

Indépendamment de cette question d'ailleurs, nous avons

dû travailler pendant cet hiver 1944-1945 où le gaz était pratiquement supprimé et souvent difficilement remplaçable par l'électricité qui, à un certain moment même, nous était enlevée 15 minutes toutes les heures, et notre excès d'ardeur au travail s'est bien souvent traduit par des pénalités que M. le Doyen ASTRUC devait ensuite acquitter.

Nous faisons nos expériences les doigts engourdis par le froid, car... le charbon manquait lui aussi et le chauffage était inexistant.

Enfin les produits chimiques s'épuisaient les uns après les autres, et il a fallu toute l'ingéniosité et le dévouement de « l'équipe » du laboratoire pour se procurer les produits nécessaires.

Malgré tout, grâce à l'aide précieuse de nos Maîtres et de nos camarades de laboratoire, que nous tenons à remercier ici, nous avons réussi à vaincre la plupart des difficultés. Nous aurions cependant voulu présenter un travail plus complet à certains points de vue, et nous nous excusons de n'avoir pu donner toujours des résultats aussi probants que nous l'aurions désiré.

Pour répondre au problème qui nous avait été posé nous avons jugé opportun de préparer deux extraits fluides, l'un avec un alcool faible comme solvant, en l'occurrence de l'alcool à 30°; l'autre avec un alcool de degré élevé (alcool 70°). La forme extrait fluide présentait à nos yeux l'avantage d'être facile à expérimenter sur l'animal tout en assurant, grâce à la lixiviation, une bonne extraction des principes actifs. Ces avantages d'ailleurs ont été déjà exposés par Mlle BÉRANGER [3] et M. HOARAU [4].

On sait que toute étude pharmacodynamique d'un médicament doit, obligatoirement, comporter trois étapes : d'abord on étudie la toxicité ; puis, la dose utile déterminée, on s'efforce de connaître l'action du produit sur les principaux organes ; enfin, dans un dernier temps, on cherche à préciser le mécanisme de cette action par des essais sur les organes isolés. La *première partie* de notre travail sera donc consacrée

à l'étude de la toxicité des deux extraits fluides de *Nerium* que nous avons préparés.

Cette étude de la toxicité a été assez poussée ; dans un premier chapitre nous avons déterminé les doses nécessaires pour provoquer la mort et noté les symptômes de l'intoxication rapide ; comme méthodes nous avons utilisé la méthode dite « d'injection unique » et la méthode de la perfusion ; nous avons opéré sur différentes espèces animales : lapin, cobaye, rat, grenouille.

Le deuxième chapitre est consacré à l'intoxication lente ; cette étude devant, dans notre esprit, nous permettre de nous renseigner sur l'accumulation du toxique ou sur l'accoutumance de l'organisme.

Simultanément d'ailleurs à ces expériences, des prélèvements d'organes ont été réalisés sur les animaux ainsi intoxiqués : cœur, foie, reins, capsules surrénales, et des coupes histologiques ont été pratiquées.

L'étude des lésions histologiques au cours de l'intoxication par le *Nerium* fait l'objet du chapitre III de la première partie.

Les travaux précédemment effectués au laboratoire ayant montré l'intérêt éventuel du Laurier-rose comme cardiotonique, nous avons tout spécialement étudié l'action sur le cœur de nos deux extraits de feuilles stabilisées. Cette étude a porté sur le cœur « *in situ* » du chien ; d'autre part, sur les cœurs isolés de lapin, de grenouille, d'escargot. Les résultats de ces recherches sont exposés dans la deuxième partie de notre travail.

Quant à la troisième partie, elle est consacrée à l'étude de l'action des extraits sur d'autres appareils. C'est ainsi que l'action sur l'appareil respiratoire fait l'objet du chapitre I. Dans le chapitre II, nous envisageons les effets du *Nerium* sur le tube digestif ; pour cette étude nous avons employé la méthode de l'intestin « *in situ* » et l'enregistrement des mouvements pendulaires de l'intestin isolé. Enfin, dans un dernier chapitre, nous avons décrit les effets du *Nerium* sur l'utérus isolé.

Si bien qu'en définitive, le plan de notre travail est le suivant :

## PREMIÈRE PARTIE

### Etude de la toxicité

Chapitre I : *Intoxication rapide.*

- 1) Méthode de l'injection unique : lapin, cobaye, rat, grenouille.
- 2) Perfusion : chien, lapin, cobaye.

Chapitre II : *Intoxication lente.*

Lapin, cobaye.

Chapitre III : *Lésions histologiques.*

## DEUXIÈME PARTIE

### Action cardiaque

Chapitre I : *Cœur « in situ »* : chien.

Chapitre II : *Cœur isolé* : lapin, grenouille, escargot.

## TROISIÈME PARTIE

### Action sur les autres organes

Chapitre I : *Appareil respiratoire* : chien.

Chapitre II : *Tube digestif* : intestin « in situ » : chien.  
intestin isolé : lapin.

Chapitre III : *Utérus* : cobaye.

\* \* \*

Indiquons rapidement que les extraits fluides étudiés ont été préparés, bien entendu, par lixiviation, en suivant d'une part les indications du Codex ; d'autre part, en s'inspirant des travaux de Mlle BÉRANGER [3].\*

Les feuilles récoltées ont été aussitôt stabilisées et rapi-

dement séchées. Elles ont été ensuite réduites en poudre demi-fine (tamis module 26).

Après avoir été soumises à une dessiccation de 24 heures à l'étuve à 35° (pour avoir chaque fois une teneur en eau égale), la quantité convenable de poudre est pesée. On suit alors rigoureusement la technique de la lixiviation : la poudre est humectée avec la moitié de son poids d'alcool du titre voulu. Après 2 heures de contact en vase clos, la poudre est placée dans le lixivateur. On ajoute l'alcool et laisse macérer 24 heures. Après ce temps on ouvre le robinet et règle l'écoulement de façon à recueillir en 24 heures un poids de liquide égal aux  $\frac{4}{5}$ <sup>e</sup> du poids de drogue mis en œuvre. Cette partie est mise de côté. On achève l'épuisement jusqu'à ce que quelques centimètres cubes de liquide recueillis dans un verre de montre ne donnent plus de résidu appréciable. Toute cette deuxième partie de percolé est évaporée sous pression réduite et à température inférieure à 50°, à consistance d'extrait mou, représentant le  $\frac{1}{5}$ <sup>e</sup> du poids de la drogue (dans un temps le plus court possible).

On dissout ensuite cet extrait mou dans les  $\frac{4}{5}$ <sup>e</sup> d'extrait mis de côté. Après 2 jours de repos, on filtre.

Nous avons, suivant ces indications, préparé deux extraits de feuilles stabilisées de *Nerium Oleander* : l'un avec l'alcool 30°, et l'autre avec l'alcool 70°.



## PREMIÈRE PARTIE

---

### ÉTUDE DE LA TOXICITÉ

---

Afin d'avoir une idée de la valeur et de la toxicité des deux extraits de Laurier-rose que nous étudions, nous nous sommes adressée à plusieurs espèces animales. Nous avons déterminé la toxicité tout d'abord par intoxication rapide, soit par la méthode de l'injection unique (chez le lapin, le cobaye, le rat, la grenouille), soit par perfusion (chien, lapin, cobaye) (1).

Ce choix avait à nos yeux l'avantage, compte tenu des recherches du laboratoire, d'être éclectique, puisque nous opérons à la fois sur des vertébrés supérieurs (Mammifères) et sur un Batracien; nous nous adressions à des herbivores, à des carnivores, à des omnivores, or, l'on sait que les métabolismes de ces trois catégories d'animaux sont différents et qu'en particulier les processus de détoxication ne sont pas les mêmes.

---

(1) Ces recherches ont fait l'objet d'une communication à la Société de Pharmacie de Montpellier, en collaboration avec M. GIROUX [5].

Nous avons ensuite procédé à des intoxications lentes afin de nous rendre compte si des doses relativement importantes et régulièrement répétées pouvaient être administrées et quelles en étaient les répercussions sur l'organisme. Cette étude posait les problèmes de l'accumulation et de l'accoutumance et de lésions organiques possibles.

Nous avons essayé de donner une solution à chacune de ces questions.

---

## CHAPITRE PREMIER

---

### INTOXICATION RAPIDE

---

#### 1) Méthode de l'injection unique.

Nous avons successivement étudié l'action des extraits sur les mammifères (lapin, cobaye, rat) et sur la grenouille. Nous avons, tout d'abord, employé la méthode par injection d'une dose massive en une seule piqûre, souvent appelée par les auteurs « méthode de l'injection unique ». Cette méthode présente un réel intérêt pratique puisqu'elle ne nécessite pas de matériel spécialisé et qu'elle est à la portée de tout expérimentateur. Elle nécessite cependant certaines précautions et surtout exige un bien plus grand nombre d'animaux que la méthode de perfusion que nous utiliserons ultérieurement.

*a) TECHNIQUE.* — Les techniques utilisées pour chacune des espèces animales sont très simples.

*Lapin, cobaye, rat :* Après avoir rasé la paroi abdominale on fait une injection intrapéritonéale avec l'extrait à étudier. Par tâtonnement, on cherche la dose qui doit tuer les différents animaux dans un délai d'une demi-heure à 2 heures environ pour le lapin et le cobaye, et de 1 heure à 8 heures pour le rat (le

résultats pour ce dernier varient beaucoup d'un animal à l'autre). Ces laps de temps ont été fixés arbitrairement au cours d'expériences préalables.

*Grenouille* : Les animaux jeunes étant de préférence écartés, on maintient le lot d'adultes choisis à une température de 15 à 20° depuis la veille au soir. Au moment de l'expérience on les essuie, on vide leur vessie et on les pèse (à 1 g. près). On calcule les doses à injecter et on fait une dilution de l'extrait à étudier de façon à ne pas injecter plus de 0 cm<sup>3</sup>5 en une dose.

Pour faire l'injection on introduit l'aiguille dans le sac lymphatique abdominal, en piquant vers la clavicule.

b) SYMPTOMES GÉNÉRAUX DE L'INTOXICATION. — Au cours de ces expériences, alors que nous avons en général obtenu les résultats à peu près constants avec l'extrait alcool 30° (1), il nous est arrivé avec l'extrait alcool 70°, d'observer certaines divergences entre plusieurs expériences effectuées dans les mêmes conditions et sur le même animal. En particulier, la mort de l'animal peut subvenir dans un laps de temps très variable, phénomène en rapport avec la sensibilité individuelle des animaux à cet extrait.

Cependant dans l'ensemble, quel que soit l'extrait étudié on retrouve toujours quatre phases au cours de l'intoxication, que l'on opère sur le lapin, sur le cobaye ou sur le rat :

- Une première phase dite *phase préliminaire*.
- Une deuxième phase ou *phase de torpeur*.
- Une troisième phase caractérisée par des phénomènes convulsifs, *phase de convulsions*.
- Enfin, une quatrième phase que nous appellerons *phase d'atonie prémortelle*.

---

(1) Dorénavant, par souci de simplification, nous désignerons sous le terme d'*extrait alcool 30°*, l'extrait de feuilles stabilisées de *Nerium Oleander* préparé avec de l'alcool à 30° et, sous le terme d'*extrait alcool 70°*, l'extrait de feuilles stabilisées préparé avec de l'alcool à 70°.

Ces différentes phases sont à rapprocher des symptômes décrits, en 1887, par CORNEVIN [6], lors de ses expériences sur la toxicité du *Nerium* chez l'animal. Cet auteur signale en effet qu'il a observé une « première phase de stupeur à laquelle succède un stade de convulsisme et la scène se termine par une période d'insensibilité puis de paralysie ».

Il est regrettable toutefois, ainsi que le signale Mlle DELMAS, dans sa thèse de doctorat en pharmacie (1945) [2], que CORNEVIN n'ait donné « aucune précision sur la posologie et la nature des préparations injectées et surtout qu'il n'indique pas sur quels animaux il a expérimenté ».

Telles sont donc les différentes phases que l'on observe toujours au cours d'une intoxication par un extrait fluide de *Nerium* chez un lapin, un cobaye ou un rat, mais pour chaque espèce animale nous avons des caractéristiques précises qu'il est intéressant de noter, non seulement d'un point de vue théorique, mais même d'un point de vue pratique, car elles permettraient, le cas échéant, de dépister, en expérimentant sur tel ou tel animal, une intoxication chez l'homme par un extrait de *Nerium*.

*Lapin.* — Dans la phase préliminaire l'animal est secoué de hoquets ; il pousse quelques gémissements ; mais très vite la seconde phase s'installe : elle est surtout dominée par la faiblesse musculaire. Le train arrière est nettement paralysé et le lapin reste aplati sur la table. La résolution musculaire est très prononcée. Pendant la phase de phénomènes convulsifs, des contractions spasmodiques provoquent le retrait brusque de la partie antérieure du corps. Contrairement à ce que nous verrons plus loin pour le rat, il y a rarement ici de salivation et l'on observe du myosis.

Enfin, immédiatement avant la mort, l'animal se couche pendant une phase d'atonie presque totale, en écartant les membres. Il a quelques rares dernières convulsions tandis que l'on observe de l'exophtalmie et de la mydriase. L'animal meurt après abolition des réflexes, en résolution musculaire totale.

Si, à ce moment, on autopsie l'animal et que l'on examine le cœur, on constate qu'il est en diastole et fortement cyanosé.

*Cobaye.* — Chez cet animal, la première phase est encore plus caractéristique qu'à chez le lapin. Dès l'injection, l'animal est inquiet, mâchonne et salue. Il a ensuite des hoquets et présente des tremblements céphaliques. Pendant la phase de torpeur, comme chez le lapin, de la faiblesse musculaire apparaît avec, en premier lieu, paralysie du train arrière : l'animal s'aplatit sur la table et ne se meut qu'avec difficulté. La résolution musculaire est presque complète.

Au cours de la phase de convulsions, le cobaye gémit et son abdomen présente de l'hyperesthésie. Puis, bientôt, il est pris de spasmes violents, agité de soubresauts ; il se cabre à plusieurs reprises et on note de l'incoordination motrice. La salivation est peu abondante, on observe de l'exophtalmie.

Enfin, la quatrième phase où phase d'atonie est très courte : l'animal se couche, sa respiration est irrégulière et il meurt en résolution musculaire complète. On a l'impression très nette d'asphyxie. Nous rappelons que l'on a signalé les mêmes phénomènes après injection de préparation de Digitale : avec ce toxique, on observe une gêne respiratoire très manifeste qui oblige l'animal à allonger le cou. Le cobaye relève le museau, « cherche de l'air ». Ces symptômes d'intoxication par la Digitale ont été étudiés en particulier par le Dr A. JOANIN [7].

A l'autopsie, le cœur est arrêté en diastole. Cependant, les oreillettes ont encore quelques contractions et le ventricule reste excitable.

*Rat blanc.* — Pendant la phase préliminaire, on a les mêmes phénomènes que chez le cobaye, mais au lieu de s'aplatir sur la table, l'animal courbe l'échine en avant et met la tête entre les pattes de devant. Ici encore, pendant cette seconde phase, le train arrière se paralyse en premier lieu.

Le rat se couche ensuite sur le côté avec les doigts des pattes antérieures étendus. Les convulsions s'établissent alors avec une intensité caractéristique : le rat tourne sur la table en faisant le tonneau (ce phénomène rappelle assez bien ce

qu'il est classique de décrire au cours de l'intoxication par l'oxyde de carbone). Comme chez le cobaye, le rat salive, mais ici la salivation est abondante. Puis il se couche à nouveau sur le côté en agrippant ses pattes antérieures l'une à l'autre ; on observe de l'exophtalmie.

Après cette phase de convulsions, la résolution musculaire apparaît. L'animal se couche de nouveau sur le côté, raidit les pattes arrières qui sont croisées en extension. Il croise les pattes de devant, doigts crispés, et meurt en résolution musculaire. Ici encore, à l'autopsie, le cœur est noir et en diastole.

On trouvera dans le tableau I, un résumé des symptômes d'intoxication que nous venons de décrire chez le lapin, le cobaye et le rat.

*Grenouille.* — Les phases de l'intoxication ne sont pas aussi nettes et surtout ne se succèdent pas dans le même ordre.

On note tout d'abord, immédiatement après l'injection, de l'hyperexcitabilité ; puis une phase d'apathie avec diminution des réactions aux excitations ; enfin *mort apparente* en résolution musculaire complète, *tous réflexes abolis*. Selon le Dr POULOUX [8], « la vie ne se manifeste plus que par le réflexe palpébral ». Nous avons à dessein employé le terme de « mort apparente » car, à ce moment, le cœur n'est pas encore complètement arrêté. Si, en effet, on ouvre le thorax à cet instant, on constate que le cœur se contracte encore et on assiste à une dissociation progressive entre les systoles auriculaires et les systoles ventriculaires. Puis le ventricule s'arrête alors que les oreillettes continuent à se contracter.

Le rythme cardiaque immédiatement avant l'arrêt est en effet le suivant :

- 1<sup>o</sup>) Contractions auriculaires et ventriculaires nombreuses.
- 2<sup>o</sup>) Contractions auriculaires normales et contractions ventriculaires partielles.
- 3<sup>o</sup>) Contractions auriculaires normales et, par moment, une contraction ventriculaire totale qui vide complètement le ventricule du sang.
- 4<sup>o</sup>) Contractions auriculaires sans contraction ventriculaire.

TABLEAU I

## SYMPTOMES DE L'INTOXICATION PAR LES EXTRAITS DE FEUILLES STABILISÉES DE NERUM OLEANDER.

| Phases                                            | LAPIN                                                                                                                                                      | COBAYE                                                                                                                                                                         | RAT                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 <sup>o</sup> ) Phase préliminaire :             | Hoquets, gémisséments.                                                                                                                                     | Inquiétude, mâchonnements, l'animal saute. Hoquets, tremblements de la tête.                                                                                                   | Inquiétude, mâchonnements, hoquets, tremblements de la tête.                                                                                                                                                                                                                               |
| 2 <sup>o</sup> ) Phase de torpeur :               | Faiblesse musculaire, train arrière paralysé en premier lieu.<br>Animal aplati sur la table.<br>Résolution musculaire.                                     | Faiblesse musculaire, train arrière paralysé en premier lieu.<br>Animal aplati sur la table, se meut difficilement.<br>Résolution musculaire.                                  | Faiblesse musculaire, train arrière paralysé en premier lieu.<br><i>Echine arquée</i> , tête entre les pattes de devant.                                                                                                                                                                   |
| 3 <sup>o</sup> ) Phase de phénomènes convulsifs : | Convulsions, retrait brusque de la partie antérieure du corps.<br><i>Salivation exceptionnelle</i> .<br><br>Myosis.                                        | Gémisséments, cris quand on lui presse l'abdomen.<br><br><i>Spasmes</i> violents, soubresauts, l'animal se cabre.<br><br><i>Salivation peu abondante</i> .<br><br>Exophtalmie. | Rat couché sur le côté : pattes antérieures ont les doigts étendus.<br>Convulsions : le rat tourne sur lui-même (fait le tonneau sur la table).<br><i>Salivation abondante</i> , se couche sur le côté droit, les pattes antérieures croisées, puis mouvements de mouture.<br>Exophtalmie. |
| 4 <sup>o</sup> ) Phase d'atonie pré-mortelle :    | Animal couché membres écartés. Dernières convulsions : exophtalmie et mydriase. Abolition des réflexes.<br><i>Mort en résolution musculaire complète</i> . | Animal couché, respiration irrégulière.<br><br><i>Mort en résolution musculaire complète par asphyxie</i> .                                                                    | Animal couché sur le côté, pattes arrières raidies, croisées en extension ; pattes de devant croisées, doigts repliés.<br><i>Mort en résolution musculaire</i> .                                                                                                                           |

5<sup>o</sup>) Arrêt de toute contraction.

En utilisant la grenouille comme sujet d'expérience, on a l'avantage de pouvoir opérer sur un nombre bien plus grand d'animaux; toutefois, le facteur de sensibilité individuelle intervient d'une façon plus nette.

c) TOXICITÉ COMPARÉE DES DEUX EXTRAITS. — Les symptômes généraux de l'intoxication étant ainsi décrits, comparons maintenant la toxicité des deux extraits que nous étudions par l'examen des doses nécessaires pour provoquer la mort.

1<sup>o</sup>) *Extrait alcool 30°*.

Pour l'extrait alcool 30°, suivant l'espèce animale utilisée, la toxicité varie énormément. Ainsi, pour le *lapin*, une dose de 1.350 mg. p. kg provoque la mort en une demi-heure environ. Le *cobaye*, lui, est de beaucoup le plus sensible des mammifères utilisés, puisque 250 mg. p. kg suffisent pour provoquer la mort en 20 minutes à demi-heure.

Le *rat*, lui, exige de fortes doses pour ressentir les effets nocifs des extraits étudiés, puisque 2.500 mg. p. kg sont nécessaires pour le tuer en 80 minutes dans 90 % des cas. Cependant, il arrive que même ces fortes doses n'aient qu'une action passagère sur certains rats.

Il est intéressant de rapprocher ces résultats de ceux obtenus par LICHATSCHEW et PALTSCHEWSKAJA [9], en 1938, sur la souris blanche. Ces auteurs, expérimentant par voie sous-cutanée un extrait fluide de feuilles de Laurier-rose, ont fixé à 8 milligrammes par gramme, soit 8.000 milligrammes p. kg, la dose nécessaire pour provoquer la mort dans 90 % des cas.

Un fait constant et important à signaler est l'*augmentation de la diurèse* au cours de l'intoxication, chez tous les mammifères mis en expérience.

Si nous nous adressons maintenant à un animal à sang-froid, la *grenouille*, nous voyons que celle-ci est plus sensible que le lapin ou le rat, mais moins sensible que le cobaye, puisqu'elle meurt avec 700 mg. p. kg en 5 heures environ.

TABLEAU II  
TOXICITÉ DES EXTRAITS DE FEUILLES STABILISÉES  
DE NERIU OLEANDER  
PAR LA MÉTHODE DE L'INJECTION UNIQUE.

|                  | Alcool 30°       | Alcool 70°       |
|------------------|------------------|------------------|
| Lapin .....      | 1.350 mg. par kg | 780 mg. par kg   |
| Cobaye .....     | 250 mg. par kg   | 175 mg. par kg   |
| Rat .....        | 2.500 mg. par kg | 2.000 mg. par kg |
| Grenouille ..... | 700 mg. par kg   |                  |

2°) *Extrait alcool 70°.*

L'étude de l'extrait alcool 70° nous a révélé sa plus grande toxicité. D'autre part, les symptômes de la troisième phase sont plus accentués ; par contre, les trois autres phases sont plus courtes et les symptômes moins accusés que lors de l'intoxication par l'extrait alcool 30°.

Chez le *lapin*, avec une dose de 780 mg. p. kg, on obtient la mort en 2 heures environ.

Pour le *cobaye*, 175 mg. p. kg suffisent en général pour provoquer la mort en 1 heure à 2 heures environ.

Quant au *rat*, il nous a fourni des résultats très inconstants, comme d'ailleurs pour l'extrait alcool 30° ; mais dans le cas présent, les divergences sont encore plus marquées. Nous avons obtenu, avec 1 g. 5 p. kg, la mort en 9 heures, alors que dans certains lots, 2 g. ont provoqué la mort parfois en 3 heures, parfois en 14 heures, parfois même les animaux ont survécu.

Ici aussi la *diurèse augmente* chez le lapin, le cobaye et le rat, mais en proportions encore plus importantes qu'avec l'extrait alcool 30°.

Nous nous excusons de ne pouvoir fournir les résultats sur la grenouille, car, par suite des difficultés de transport, nous avons eu trop peu d'animaux à notre disposition au cours de ces derniers mois pour pouvoir expérimenter convenablement cet extrait.

On pourra nous objecter d'autre part, qu'il eut été intéressant pour compléter cette série d'essais sur la toxicité de nos deux extraits de *Nerium*, d'opérer sur le chien, toujours par la méthode de l'injection unique massive. A dire vrai, nous y avons songé, mais une fois de plus nous nous sommes heurtée à une impossibilité matérielle, vu la quantité restreinte de chiens qu'il nous a été possible de nous procurer. Nous avons préféré garder ces animaux pour des expériences permettant d'étudier l'action des extraits et d'en interpréter le mécanisme.

On trouvera réunis dans le tableau II les résultats que nous venons d'exposer.

\* \* \*

Comme on le voit, d'après ces différentes expériences, le cobaye est l'animal de choix lorsqu'on veut déterminer la toxicité, par la méthode de l'injection unique, d'un extrait de *Nerium*, à condition toutefois, en raison de ses grandes variations humorales, de le soumettre au préalable à un régime toujours identique ; c'est, en effet, l'animal qui fournit les résultats les plus constants et les différentes phases de l'intoxication sont particulièrement nettes. Le seul inconvénient, c'est qu'il est parfois difficile de se procurer un nombre suffisant d'animaux. On pourra alors songer à utiliser la grenouille, dont l'approvisionnement en temps normal est plus facile au laboratoire, mais en se rappelant que dans le cas présent le facteur individuel joue un rôle important et qu'il est indispensable d'opérer, là encore, sur un très grand nombre d'animaux. Par contre, ni le lapin, ni surtout le rat ne sauraient être utilisés en raison de leur faible sensibilité et de l'inconstance de leurs réponses.

## 2) Méthode par perfusion.

Continuant notre étude de l'intoxication rapide des animaux par les extraits de *Nerium*, nous avons alors employé la seconde méthode qu'il est classique d'utiliser, à savoir la méthode de perfusion.

D'autre part, comme nous l'avons observé au cours de

notre première série d'expériences, que le cœur s'arrêtait en diastole, il nous a paru indispensable d'enregistrer les variations de la pression carotidienne. Cette précaution permet, de plus, de noter d'une façon exacte la mort de l'animal par la chute au zéro de la pression.

Nous rappelons le principe de cette méthode : au lieu de faire une injection massive unique et par voie intrapéritonéale, on injecte lentement et par voie intraveineuse (saphène), à l'animal anesthésié, une dilution de l'extrait jusqu'à ce qu'on observe la mort.

Nous avons successivement opéré sur le chien, sur le lapin et sur le cobaye. Sur les deux premiers de ces animaux, nous avons enregistré pendant la durée de l'intoxication, les variations de la pression carotidienne.

#### A) ESSAIS SUR LE CHIEN.

Nous inspirant, avec MM. GIROUX et HOARAU [10], de la méthode de dosage de la Digitale par perfusion indiquée au Codex, nous avons opéré sur des chiens chloralosés et soumis à la respiration artificielle.

TECHNIQUE DE LA PERFUSION. — On utilise de préférence des chiens de taille moyenne (12 kilogs environ), cependant des chiens de poids supérieur peuvent à la rigueur donner de bons résultats. On opère sur chiens chloralosés par voie intraveineuse (par la veine saphène), à la dose de 0 g. 12 par kilog d'animal. On soumet l'animal à la respiration artificielle pour éviter toute action secondaire sur la circulation par voie réflexe bulbaire.

Pendant toute la durée de la perfusion, on enregistre les mouvements de la pression carotidienne qui sont transmis par l'intermédiaire d'un manomètre à un petit stylet monté sur un flotteur. Le stylet frotte sur le cylindre noirci au noir de fumée. Le cylindre fait un tour en 50 minutes. Nous n'insisterons pas sur la technique de la pression carotidienne, décrite maintes fois dans les thèses précédentes du laboratoire de Pharmacie galénique et Pharmacodynamie.

On repère au milieu du pli de l'aine les battements de l'artère fémorale et on pratique une incision, de 5 cm. environ, sur une ligne parallèle au bord externe de l'artère fémorale qui suit le trajet de la veine fémorale, vaisseau par lequel se fera la perfusion. On voit, en effet, très nettement le nerf crural, l'artère fémorale et la veine fémorale en position parallèle.

On dénude très facilement la veine, mais avec précaution, pour éviter de léser les collatérales. On pratique une ligature en amont (du côté de l'extrémité de la patte) et on pince la veine en aval. On fait alors une incision en V par laquelle on introduit la canule de perfusion munie de son mandrin. On enlève le mandrin, on introduit, à l'aide d'une seringue, du sérum physiologique dans la canule et on relie à l'olive qui termine le tube en caoutchouc de l'appareil de perfusion. On enlève la pince placée sur le trajet de la veine et l'on commence la perfusion après avoir enregistré la pression carotidienne normale pendant 2 à 3 minutes.

Le liquide de perfusion injecté ne doit pas pénétrer trop vite dans la veine pour éviter tout phénomène de choc ; d'autre part, ce liquide doit être tiédi aux environs de  $37^{\circ}$ .

Pour réaliser ces conditions, le liquide est placé dans une burette de Mohr de 50 cm<sup>3</sup>, graduée en 1/10<sup>e</sup> de cm<sup>3</sup> ; afin que ce liquide arrive dans la veine à la température de  $37^{\circ}$ , il circule à sa sortie de la burette dans un serpentin de verre plongé dans un bain-marie que l'on chauffe plus ou moins, suivant la température ambiante (fig. 1).

On remplit la burette, le tube de caoutchouc et le serpentin avec le liquide de perfusion, de façon à chasser tout l'air contenu dans cet appareillage.

Dans le cas présent le liquide de perfusion était constitué par une dilution de l'extrait à étudier dans du sérum physiologique ; le titre en était calculé par une expérience préalable, de telle façon qu'il faille injecter de 30 à 35 cm<sup>3</sup> de liquide pour obtenir la mort de l'animal, la vitesse d'écoulement s'effectuant d'une façon régulière (au besoin en soulevant la burette) à la vitesse approximative de 1 cm<sup>3</sup> par minute.

Au début de l'injection, on ouvre le robinet de la burette et on règle le débit de la solution à l'aide d'une pince à vis placée sur le tube de caoutchouc. On note la graduation de départ et le temps au début de l'injection et de même au

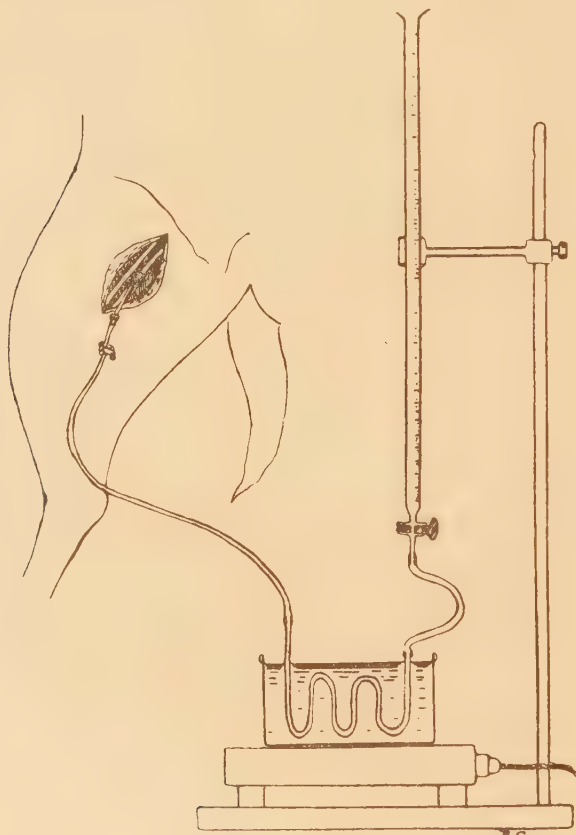


FIG. I. — Schéma appareil perfusion chien..

moment de la mort du chien, c'est-à-dire quand la pression tombe à zéro. On connaît ainsi le volume injecté et la durée de l'injection.

On détermine la dose mortelle par kilogramme d'animal

en prenant la moyenne d'un certain nombre d'essais pour un extrait donné.

RÉSULTATS. — Chaque expérience a été effectuée au moins sur deux animaux ; toutefois, en raison de la similitude des effets obtenus et pour éviter des redites inutiles, nous ne décrirons en détail qu'une seule expérience pour chaque extrait.

1<sup>o</sup>) *Extrait alcool 30°*. — On opère sur un chien de 6 kg. chloralosé à 0 g. 12 p. kg. La solution injectée par voie intraveineuse contient 0 g. 50 d'extrait fluide % de sérum physiologique.

La pression carotidienne, qui est initialement de 11 cm. de mercure, augmente légèrement aussitôt après le début de la perfusion.

La première défaillance cardiaque apparaît après 16 minutes, c'est-à-dire lorsque l'animal a reçu une dose de 14 mg. 1 d'extrait p. kg. Les accidents toxiques se succèdent ensuite ; ils se manifestent d'abord par de fréquentes asystolies qui coïncident d'ailleurs avec une nouvelle élévation de la pression. Puis un rythme discordant s'établit. La pression monte encore et atteint 14 cm. de mercure. Ce n'est qu'au moment de la mort que l'on observe une chute brutale de la pression, alors qu'il s'est écoulé 44 cm<sup>3</sup> en 41 minutes, c'est-à-dire lorsque l'animal a reçu 0 g. 037 d'extrait p. kg.

Une deuxième expérience, effectuée sur un chien de 7 kilos, nous a fourni les résultats suivants : mort en 49 minutes avec 0 g. 045 p. kg.

2<sup>o</sup>) *Extrait alcool 70°*. — On opère ici sur un chien de 21 kg 500, chloralosé à 0 g. 12 p. kg. La solution injectée par voie intraveineuse contient 2 g. 15 d'extrait fluide %.

On note, là encore, au début de la perfusion, une légère augmentation de la pression qui est initialement de 11 cm. 2 de mercure. Les phénomènes toxiques apparaissent dès la 12<sup>e</sup> minute, c'est-à-dire quand l'animal a reçu une dose de 12 mg. d'extrait p. kg.

Les phénomènes toxiques se traduisent toujours par des asystolies importantes suivies d'un rythme discordant pendant

que la pression s'élève à 15 cm. de mercure. On note une phase de régulation prémortelle et la mort survient, là encore, brusquement, quand il s'est écoulé 32 cm<sup>3</sup> 2 de liquide en 32 minutes, c'est-à-dire quand l'animal a reçu 0 g. 031 d'extrait p. kg d'animal. Vers la fin de la perfusion, l'animal, bien que soumis à la respiration artificielle, fait de violents efforts pour respirer (graphique I).

Une deuxième expérience, effectuée sur un chien de 7 kg. nous a fourni des résultats très comparables : mort en 21 minutes avec 28 mg. 5 p. kg.

Tous ces résultats sont réunis dans le tableau III.

\* \* \*

On constate, d'après ces résultats, que l'extrait alcool 30° se révèle ici légèrement plus intéressant que l'extrait alcool 70°. En effet, la dose d'extrait nécessaire pour provoquer la mort est supérieure à celle de l'extrait alcool 70°. De plus, les premiers accidents toxiques apparaissent plus vite avec l'extrait alcool 70° : on a donc une marge moins grande pour la dose utile, c'est-à-dire pour la dose avec laquelle on ne note qu'une hausse de pression sans phénomènes toxiques apparents.

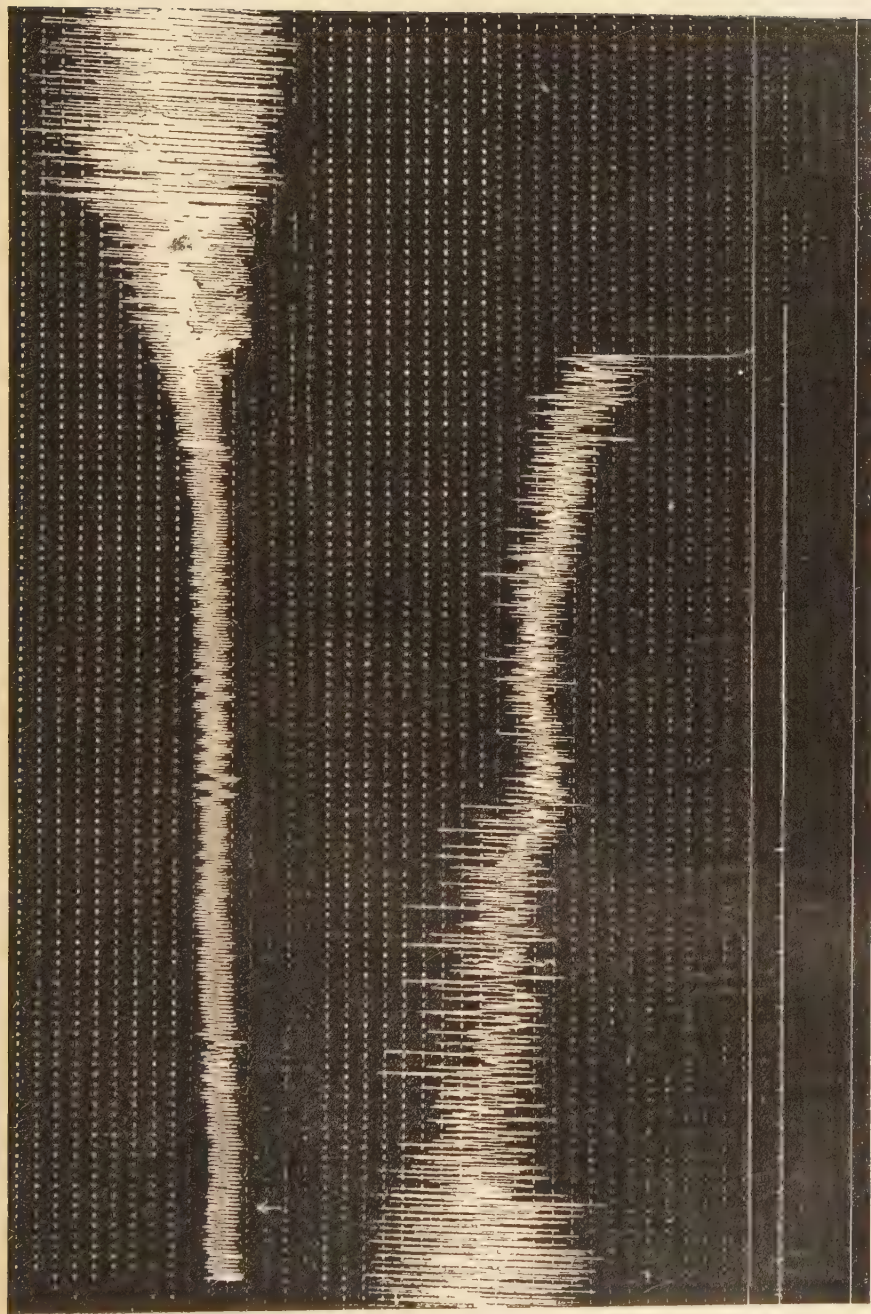
D'autre part, cette méthode de perfusion présente, à notre avis, un double intérêt.

Tout d'abord, elle peut éventuellement être employée comme *méthode de dosage physiologique*, à condition de pouvoir opérer sur un nombre suffisant d'animaux. En effet, une méthode analogue est déjà indiquée dans le Codex à propos du dosage physiologique de la Digitale.

Il serait sans doute intéressant de reprendre cette idée plus tard.

D'autre part, cette méthode est susceptible, à notre avis, même en opérant sur un nombre restreint d'animaux, de fournir des renseignements intéressants sur la *valeur comparée* des extraits, en prenant comme critères :

- l'élévation maxima de pression,
- la dose utile,
- et la dose toxique.



GRAPHIQUE I

Extrait de feuilles stabilisées, *Nerium Oleander* (alcool 70°).  
Action de 31 mg. 2 p. kg par perfusion.



TABIEAU III.

ACTION DES EXTRAITS FLUIDES DE FEUILLES STABILISÉES  
DE NERIUO OLEANDER  
PAR PERFUSION CHEZ LE CHIEN.

|                                                         | Alcool 30°           |                     | Alcool 70°           |                     |
|---------------------------------------------------------|----------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
|                                                         | 1 <sup>re</sup> exp. | 2 <sup>e</sup> exp. | 1 <sup>re</sup> exp. | 2 <sup>e</sup> exp. |
| Poids du chien en kg .....                              | 6                    | 7                   | 21,50                | 7                   |
| Concentration de la solution<br>en g. % .....           | 0,50                 | 0,86                | 2,15                 | 0,95                |
| Durée de la perfusion en mi-<br>nutes .....             | 41                   | 49                  | 32                   | 21                  |
| Nombre de cm <sup>3</sup> employés .....                | 44                   | 36,8                | 32,2                 | 21                  |
| Dose d'extrait pour la mort<br>en g. p. kg .....        | 0,037                | 0,045               | 0,031                | 0,0285              |
| Premiers accidents (temps en<br>minutes) .....          | 16                   | 26                  | 12                   | 10                  |
| Dose pour les premiers acci-<br>dents en g. p. kg ..... | 0,0141               | 0,024               | 0,012                | 0,0135              |
| Pression initiale en cm. de<br>mercure .....            | 11                   | 10,7                | 11,2                 | 12,8                |
| Pression maxima en cm. de<br>mercure .....              | 14                   | 13,4                | 15                   | 14                  |

La dose toxique est celle qui provoque la mort de l'animal ; la dose utile est calculée par la quantité d'extrait injectée au moment de l'apparition des premiers phénomènes toxiques ; quant à l'élévation maxima de pression, c'est la différence entre le chiffre de la pression initiale et celui de l'élévation maxima.

Mais l'expérience nous montre que la valeur absolue de chacun de ces critères n'a pas d'intérêt.

L'élévation de pression, par exemple, dépend en partie de la pression initiale de l'animal ; or, celle-ci est variable, chez certains chiens elle est faible, chez d'autres elle sera élevée. D'où la nécessité, si l'on veut éliminer le facteur individuel, de traduire les résultats des variations de pression, non pas en valeur absolue mais par le rapport  $\frac{P_i}{P_m} = \frac{\text{pression initiale}}{\text{pression maxima}}$

Il en est de même pour la dose utile et la dose toxique. Là encore, si l'on veut éliminer le facteur individuel, le rapport des deux doses sera beaucoup plus utile à connaître que la valeur absolue de chacune d'entre elles. Ce sera donc, en définitive, le rapport  $\frac{D_u}{D_t} = \frac{\text{Dose utile}}{\text{Dose toxique}}$  qui sera considéré.

1) Rapport de la pression initiale à la pression maxima, soit :  $\frac{P_i}{P_m}$ . Les meilleurs extraits donneront une grande élévation de pression ; donc, plus ce rapport sera faible, plus l'extrait sera actif.

2) Rapport de la dose utile à la dose toxique (c'est-à-dire la dose provoquant la mort), soit :  $\frac{D_u}{D_t}$ . La phase utile doit être longue pour un bon extrait (pour qu'un extrait soit intéressant, en vue d'un emploi thérapeutique éventuel, il convient que la phase utile soit aussi longue que possible ou, si l'on préfère, que le rapport  $\frac{D_u}{D_t}$  soit aussi élevé que possible).

Pour chaque extrait étudié (alcool 30° et alcool 70°), nous avons fait la moyenne de plusieurs expériences.

Les résultats sont consignés dans le tableau IV.

Comme on peut le constater par l'examen de ce tableau, l'extrait alcool 30° est le plus intéressant si l'on considère le rapport  $\frac{D_u}{D_t}$ . Par contre, c'est l'extrait alcool 70° qui semble légèrement supérieur si l'on considère l'autre

rapport  $\frac{Pi}{Pm}$ . Si bien que, d'après ces résultats, les deux extraits, à des titres différents il est vrai, sont également intéressants.

TABLEAU IV

EXTRAITS DE FEUILLES STABILISÉES DE NERIUM OLEANDER

|                                                          | Alcool 30° | Alcool 70° |
|----------------------------------------------------------|------------|------------|
| $\frac{Du}{Dt}$<br>(moyenne<br>de plusieurs expériences) | 0,39       | 0,37       |
| $\frac{Pi}{Pm}$<br>(Moyenne<br>de plusieurs expériences) | 0,78       | 0,75       |

*En résumé* : La **perfusion** sur le chien chloralosé et soumis à la respiration artificielle, renseigne d'une façon assez exacte sur la toxicité relative des différents extraits. Dans le cas présent les deux extraits que nous avons étudiés paraissent également intéressants du point de vue thérapeutique. Toutefois, si nous tenons compte des doses nécessaires pour provoquer la mort, *c'est l'extrait alcool 70° qui paraît être légèrement plus toxique*, ce qui correspond aux résultats obtenus précédemment en utilisant la méthode d'injection unique sur le lapin, le cobaye, le rat et la grenouille.

B) ESSAIS SUR LE LAPIN.

La technique utilisée est tout à fait analogue à celle que nous avons décrite pour le chien. Il suffit donc de s'y reporter. Cependant, l'anesthésie, au lieu d'être faite au chloralose, est faite sur le lapin à l'aide de l'uréthane à la dose de 1 g.

par kilo, l'injection se pratiquant par voie intrapéritonéale. D'autre part, il est quelquefois assez difficile de faire la perfusion par la veine fémorale. Dans ce cas, il est assez simple d'injecter par la veine marginale de l'oreille qui est facile à repérer.

#### ACTION DES DIFFÉRENTS EXTRAITS.

1) *Extrait alcool 30°*. — On opère sur un lapin de 2 kg 700. On fait une solution de l'extrait à 7 g. 20 % dans du sérum physiologique (cette concentration est calculée à partir de la dose qui a provoqué la mort dans l'intoxication rapide). On injecte pour le lapin entre 0 cm<sup>3</sup> 5 et 0 cm<sup>3</sup> 7 par minute.

On obtient la mort de l'animal, constatée par la chute de la pression à zéro, après avoir injecté 38 cm<sup>3</sup> 5 en 48 minutes soit avec une dose de 1 g. 03 par kilogramme.

Par la méthode de perfusion, le lapin meurt avec une dose inférieure à celle trouvée par intoxication rapide ; cela n'est pas étonnant, car ici nous injectons directement dans le torrent circulatoire et non plus par voie intrapéritonéale ; les effets en sont donc plus rapides et plus intenses.

La pression s'élève lentement au début de l'expérience. Les contractions cardiaques plus profondes provoquent des variations d'amplitude plus grandes de la pression. Enfin, au moment des accidents toxiques, la pression retombe lentement pour finalement arriver au zéro au moment de la mort de l'animal.

#### 2) *Extrait alcool 70°*.

*Exp. 1.* — Un lapin de 2 kg 270, anesthésié à l'uréthane, reçoit par perfusion une solution de l'extrait alcool 70° dans du sérum physiologique, à la concentration de 9 g. 17 %.

La vitesse d'injection est d'environ 0 cm<sup>3</sup> 6 de la solution en 19 minutes, soit avec une dose de 0 g. 340 p. kg.

*Exp. 2.* — Un autre lapin de 2 kilogrammes, toujours anesthésié à l'uréthane, reçoit une solution à 10 g. 66 % : l'injection est faite ici dans la veine marginale de l'oreille. On injecte à une

vitesse un peu plus lente; en effet, le liquide s'écoule difficilement.

On obtient la mort de l'animal avec 7 cm<sup>3</sup> 6 de la solution en 8 minutes, soit avec une dose de 0 g. 405 p. kg.

Il faut cependant noter ici que l'écoulement de la solution n'a pu être réglé d'une façon régulière; lent au début, il a été plus rapide à la fin de l'injection, ce qui, selon toute vraisemblance, a influencé la valeur de la dose mortelle.

Ces différents résultats sont réunis dans le tableau V.

Il convient, d'autre part, d'indiquer que, dans les expériences précédentes, on n'observe pas la phase de latence qui est de règle avec la Digitale; la hausse de pression suit immédiatement le début de l'injection. Peu avant la mort, la pression baisse un peu, semble vouloir se régulariser tout en ayant des oscillations plus amples, puis tombe tout à coup à zéro.

TABLEAU V  
ACTION DES EXTRAITS DE FEUILLES STABILISÉES  
DE NERIUM OLEANDER  
PAR PERFUSION CHEZ LE LAPIN.

|                                                  | Alcool 30° | Alcool 70° |       |
|--------------------------------------------------|------------|------------|-------|
| Poids du lapin en kg .....                       | 2,700      | 2,870      | 2,000 |
| Concentration de la solution<br>en g. % .....    | 7,20       | 9,17       | 10,66 |
| Durée de la perfusion en minutes .....           | 48         | 19         | 8     |
| Nombre de cm <sup>3</sup> employés ....          | 38,5       | 10,6       | 7,6   |
| Dose d'extrait pour la mort<br>en g. p. kg ..... | 1,03       | 0,340      | 0,405 |

*En résumé :* Chez le lapin comme chez le chien, l'extrait alcool 70° se révèle plus toxique. Cependant pour les deux extraits on observe une hausse notable de la pression carotidienne.

### C) ESSAIS SUR LE COBAYE.

Pour le cobaye, « il n'est pas indispensable de pratiquer la respiration artificielle » nous dit le Codex. Comme pour le lapin, on fait une anesthésie à l'uréthane par voie intrapéritonéale à la dose de 1 g. 70 p. kg (1). On pratique la perfusion dans la veine jugulaire de l'animal, avec un dispositif analogue à celui employé pour le chien.

Le moment de la mort est plus difficile à observer, puisqu'ici on n'enregistre pas la pression carotidienne ; cependant l'arrêt cardiaque peut être constaté par palpation de la région précordiale.

#### ACTION DES DIFFÉRENTS EXTRAITS.

1) *Extrait alcool 30°*. — Un cobaye femelle de 420 g. reçoit une solution à 1 g. 20 d'extrait pour cent de sérum physiologique à la vitesse de 0 cm<sup>3</sup> 8 par minute. Au bout de deux minutes et demi on observe un renforcement des battements cardiaques par palpation de la région précordiale. Puis, 5 minutes après le début de l'injection, on commence à observer de la dyspnée. Enfin, l'animal meurt après une phase caractérisée à certains moments par de l'apnée ; il a reçu 6 cm<sup>3</sup> en 7 minutes et demi, donc 170 mg. d'extrait p. kg.

2) *Extrait alcool 70°*. — Nous opérons sur un cobaye mâle de 500 g. La solution injectée est à 1 g. 50 d'extrait pour cent de sérum physiologique à la vitesse de 0 cm<sup>3</sup> 2 par minute.

Quelques minutes après le début de la perfusion, on note une tachycardie assez intense avec polypnée visible. Au bout de 5 minutes, les lèvres et les ailes du nez commencent à se cyanoser. On observe de légers tremblements, des mouvements spasmodiques des membres antérieurs.

1/4 d'heure après le début de l'injection, on commence à obtenir de l'apnée. La cyanose des lèvres augmente. L'animal

---

(1) On indique généralement une dose de 1 g. 30 pour anesthésier un cobaye, mais nous avons constaté que, bien souvent, cette dose se révélait insuffisante.

a quelques inspirations amples et lentes : il ouvre la bouche comme pour lutter contre l'asphyxie. Le cœur s'arrête de battre lorsque le cobaye a reçu 4 cm<sup>3</sup> de la dilution en 20 minutes, donc 60 mg., ce qui porte à 120 mg. p. kg la dose mortelle de l'extrait alcool 70° chez le cobaye.

Une seconde expérience sur un cobaye nous donne des phénomènes analogues et exactement la même valeur pour la dose mortelle.

Les perfusions exécutées sur le cobaye ne viennent que confirmer les expériences précédentes, à savoir : toxicité supérieure de l'extrait alcool 70°, mais activité cardiaque à peu près identique pour les deux extraits. La tachycardie n'est observée qu'avec l'extrait alcool 70°.

En définitive, par la méthode de l'injection unique, *l'animal de choix pour déterminer la toxicité est le cobaye*. La grenouille peut au besoin être utilisée, mais le facteur individuel est important avec cet animal. Le lapin et surtout le rat sont à rejeter.

*Que ce soit par injection unique ou par perfusion, les deux extraits étudiés ont une activité à peu près égale, mais l'extrait alcool 30° apparaît un peu moins toxique.*

---



## CHAPITRE DEUXIÈME

---

### INTOXICATION LENTE

---

Les recherches que nous avons exposées jusqu'ici sur l'intoxication rapide des animaux nous ont fourni les premières indications sur le degré de toxicité des extraits que nous étudions, mais il est certain que par cette méthode, on se trouve très loin des conditions normales d'emploi des médicaments en thérapeutique. Au cours des traitements, on n'utilise en effet que de faibles doses et souvent même on prend la précaution de les répartir en plusieurs prises au cours de la journée. Le problème se pose alors de savoir pour les extraits de *Nerium*, si l'on peut sans inconvénient poursuivre un traitement pendant un temps plus ou moins long.

En cherchant à réaliser une intoxication lente chez l'animal, on pourra relever les signes possibles d'intoxication, vérifier s'il y a accumulation ou bien encore accoutumance de l'organisme. C'est ce que nous avons essayé de déterminer avec MM. GIROUX et MONNIER [II].

Enfin, nous avons jugé intéressant pour compléter cette étude, d'effectuer des prélèvements d'organes et d'étudier par des coupes histologiques les lésions possibles apparues au cours de cette imprégnation lente de l'organisme par le toxique : cette partie sera développée dans le chapitre III.

TECHNIQUE. — Les intoxications lentes ont été effectuées sur des lapins et sur des cobayes, par injections intrapéritonéales, après avoir rasé la paroi abdominale. Dans tous les cas, nous avons pratiqué une première piqûre le matin, et une seconde dans l'après-midi, soit deux injections par jour.

Il a fallu tout d'abord tâtonner pour savoir quelle dose administrer chaque jour : on devait en effet injecter une dose suffisamment faible pour que l'animal ne meure pas trop vite et cependant une dose suffisamment forte, susceptible d'imprégner l'organisme et de révéler, le cas échéant, les effets nocifs du médicament.

Après plusieurs expériences préliminaires sur le détail desquelles nous passons, bien qu'elles aient nécessité plusieurs semaines d'efforts, nous sommes arrivée à cette conception que la dose quotidienne à injecter pour avoir les meilleurs résultats devait être calculée d'après le rapport  $D.q. = \frac{D.m.}{2,5}$ . Dans ce rapport, D.q. représente la dose quotidienne à injecter et D.m. la dose mortelle déterminée par la méthode de l'injection unique précédemment décrite.

Bien entendu, il nous est arrivé parfois d'arrondir, pour les facilités de l'expérience, le chiffre théorique fourni par le calcul de D.q. D'autre part, dans certains cas, nous avons jugé inutile d'attendre la mort de l'animal, et nous avons sacrifié celui-ci afin de prélever correctement ses organes pour l'examen histologique. Il importait beaucoup plus pour nous de connaître les effets sur l'organisme de l'administration prolongée du médicament à des doses relativement élevées, que de déterminer d'une façon précise la dose provoquant la mort de l'animal au cours d'une intoxication lente.

En tenant compte des doses mortelles indiquées au chapitre I, le calcul donne pour D.q. les valeurs suivantes :

$$\begin{array}{l} \text{Pour le lapin} \left\{ \begin{array}{l} \text{extrait alcool } 30^{\circ} \frac{1350}{2,5} = 540 \text{ mg. p. kg} \\ \text{extrait alcool } 70^{\circ} \frac{780}{2,5} = 312 \text{ mg. p. kg.} \end{array} \right. \\ \\ \text{Pour le cobaye} \left\{ \begin{array}{l} \text{extrait alcool } 30^{\circ} \frac{250}{2,5} = 100 \text{ mg. p. kg.} \\ \text{extrait alcool } 70^{\circ} \frac{175}{2,5} = 70 \text{ mg. p. kg.} \end{array} \right. \end{array}$$

RÉSULTATS. — Au cours de ces essais d'intoxication lente avec les extraits de *Nerium* on observe, dans tous les cas, les symptômes suivants : tremblements céphaliques, hoquets et mâchonnements après les premières injections, par la suite l'animal ne manifeste que de la faiblesse avec parésie plus ou moins marquée du train arrière. Il meurt en hypothermie très prononcée. Il faut cependant noter, surtout chez le lapin, quelques phénomènes d'asphyxie qui sont, là encore, à rapprocher des symptômes observés avec la Digitale.

Voici d'ailleurs le détail de ces expériences.

*Lapin :*

1) *Extrait alcool 30°.* — L'expérience a été effectuée sur un lapin de 2 kg 500, en administrant 250 mg. p. kg par injection, soit 500 mg. par jour. Dans ces conditions, le traitement a pu être poursuivi un temps suffisant, puisque ce n'est qu'après 56 injections que nous avons sacrifié l'animal, soit pour une administration totale de 14.000 mg. p. kg, ce qui représente approximativement 10 fois la dose mortelle déterminée par la méthode de l'injection unique. A ce moment l'animal était très faible. A l'autopsie aucune altération apparente des organes n'a été observée, seules quelques auréoles claires sur le rein droit, de signification imprécise, ont été relevées. Nous avons prélevé le cœur, le foie, le rein et les capsules surrénales en vue des examens histologiques.

2) *Extrait alcool 70°*. — Avec l'extrait alcool 70°, deux expériences ont été réalisées, la première en injectant en deux fois 500 mg. p. kg et par jour ; l'animal est mort après 44 injections, soit après avoir reçu 11.000 mg. p. kg. Dans la seconde expérience, après avoir calculé D.q., nous avons injecté 320 mg. par jour en deux injections, et l'animal a été sacrifié après avoir reçu 39 injections, soit une dose de 6.864 mg. p. kg. Là encore, à l'autopsie, les organes paraissaient normaux. Ils ont été toutefois prélevés aux fins d'examen histologique.

*Cobaye :*

1) *Extrait alcool 30°*. — Après avoir calculé la dose à injecter D.q. d'après le rapport indiqué plus haut, nous avons injecté à un cobaye de 304 g., toujours en deux fois, une dose de 100 mg. p. kg par jour. L'intoxication a été poursuivie jusqu'à la 41<sup>e</sup> injection, soit en tout 2.050 mg. p. kg. A ce moment le cobaye, qui avait reçu 2.050 mg. d'extrait p. kg, manifesta une grande faiblesse : il a été sacrifié et les organes habituels (cœur, foie, rein, capsules surrénales) ont été prélevés aux fins d'examen histologique.

2) *Extrait alcool 70°*. — Cet extrait a été expérimenté sur deux cobayes différents.

Le premier, qui pesait 500 g., a reçu 100 mg. p. kg par jour, en deux injections de 50 mg. chacune. L'animal est mort après 16 injections ; il avait donc reçu 800 mg. p. kg.

Sur le deuxième cobaye, de 460 g., ayant calculé le rapport  $D.q. = \frac{D.m.}{2,5}$ , nous avons pratiqué deux injections de 30 mg. p. kg chaque jour. L'animal est mort après avoir présenté les symptômes habituels, au bout de 22 injections ; il a donc reçu 660 mg. p. kg. Le cœur, le foie, le rein et les capsules surrénales ont été prélevés pour examen histologique.

Si nous examinons le tableau VI dans lequel ces résultats sont consignés, nous voyons encore ici que l'extrait alcool 70° se révèle plus toxique que l'extrait alcool 30°. En effet, pour

le lapin, nous avons sacrifié l'animal au moment où il présentait une extrême faiblesse, soit pour l'extrait alcool 30°, au bout de 56 injections après lui avoir injecté 14.000 mg. p. kg, tandis qu'avec l'extrait alcool 70°, on a sacrifié le lapin au bout de 44 injections de 250 mg. p. kg, après l'administration de 11.000 mg. p. kg.

Une deuxième expérience avec l'extrait alcool 70° oblige à sacrifier l'animal au bout de 39 injections de 160 mg. p. kg, donc pour une dose totale de 6.240 mg. p. kg.

Dans le cas du cobaye, les résultats sont encore plus probants que précédemment. En effet, avec l'extrait alcool 30° on sacrifie l'animal au bout de 41 injections de 50 mg. p. kg, vu son extrême faiblesse. L'extrait alcool 70°, lui, se révèle bien plus toxique puisque l'animal meurt spontanément au bout de 16 injections de 50 mg. p. kg dans une première expérience (donc en tout, 800 mg. p. kg) et de 22 injections de 30 mg. p. kg dans une seconde expérience, soit après avoir reçu 660 mg. p. kg.

*L'extrait alcool 70° est donc, là encore, plus toxique que l'extrait alcool 30°.*

ÉTUDE DE L'ACCUMULATION ET DE L'ACCOUTUMANCE. — Ces expériences réalisées sur le lapin et le cobaye, le problème de l'accumulation et celui de l'accoutumance se sont imposés à nous [12]. Nous avons vu en effet qu'après un certain nombre d'injections, une dose inférieure à la dose mortelle entraînait la mort de l'animal, ce qui, de toute évidence, fait songer à une *accumulation* du toxique dans l'organisme. On n'a pas été sans observer d'autre part, que certains symptômes d'intoxication, apparus après les premières injections (tremblements céphaliques, hoquets, etc...) disparaissaient par la suite, ce qui semble indiquer une certaine *accoutumance* de la part de l'animal.

Dans le dessein de mieux étudier ces deux phénomènes, nous avons repris une intoxication lente sur le cobaye et une intoxication lente sur le lapin en suivant de très près, jour après jour, parfois même heure par heure, les symptômes

TABLEAU VI  
INTOXICATION. LENTE CHEZ LE LAPIN ET LE COBAYE.  
1°) Lapin.

|                       | Poids du lapin<br>en kg | Dose en une injection<br>en mg. p. kg | Dose par jour<br>en mg. p. kg | Nombre d'injections                       | Dose totale<br>en mg. p. kg |
|-----------------------|-------------------------|---------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------|
| Extrait alcool<br>30° | 2,500                   | 250                                   | 500                           | 56 injections<br>puis sacrifié            | 14.000                      |
| Extrait alcool<br>70° | 2,250<br>2,000          | 250<br>160                            | 500<br>320                    | 44 injections<br>39 inject. puis sacrifié | 11.000<br>6.240             |
| Alcool 70° pur        | 2,250                   | 176                                   | 352                           | 39 injections<br>puis sacrifié            | 6.864                       |

2°) Cobaye.

|                       | Poids du cobaye<br>en g. | Dose en une injection<br>en mg. p. kg | Dose par jour<br>en mg. p. kg | Nombre d'injections            | Dose totale<br>en mg. p. kg |
|-----------------------|--------------------------|---------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| Extrait alcool<br>30° | 304                      | 50                                    | 100                           | 41 injections                  | 2.050                       |
| Extrait alcool<br>70° | 500<br>460               | 50<br>30                              | 100<br>60                     | 16 injections<br>22 injections | 800<br>660                  |
| Alcool 70°            | 210                      | 30                                    | 60                            | 20 injections<br>puis sacrifié | 600                         |

présentées par les animaux ; simultanément nous avons mis en observations deux animaux-témoins. Ces expériences ont été réalisées avec l'extrait de feuilles stabilisées, alcool 30°.

1) *Lapin*. — Dans le cas présent, les expériences précédentes nous ayant montré qu'à faible dose, le lapin, animal à réactions nerveuses de faible intensité, ne présentait que peu de symptômes objectifs, nous avons estimé intéressant, pour juger de l'accumulation et surtout de l'accoutumance, d'employer de fortes doses d'extrait. C'est ainsi que nous avons injecté 2.000 mg. p. kg par jour à un lapin, et 1.000 mg. p. kg à un autre (en deux fois : une injection le matin, la seconde l'après-midi). Nous rappelons que la dose mortelle, en une seule fois, est de 1.350 mg. p. kg.

Voici d'ailleurs le détail de ces deux expériences.

a) Un lapin de 2 kilog. reçoit 2.000 mg. p. kg le soir. Aussitôt après la première injection, l'animal présente les symptômes accusés typiques de l'intoxication par le *Nerium*, déjà signalés (tremblements céphaliques, hoquets, mâchonnements, etc...), mais ils sont accusés. Toutefois, 3 h. 30 après l'injection, il retrouve son attitude normale et son *appétit*.

A la deuxième injection l'animal manifeste à nouveau des symptômes d'intoxication, mais il est important de noter cette fois que les phénomènes nerveux sont à peine accusés. Seules restent notables la parésie du train arrière et la grande faiblesse musculaire de tout le corps. Le malaise commence 1/2 heure après l'injection et cesse environ 3 heures après. Seul, le train postérieur reste paralysé ; 5 heures après l'injection, le train postérieur retrouve sa mobilité, mais le lapin refuse la nourriture. Ce n'est que 7 à 8 heures après l'injection que le lapin paraît complètement guéri et doué d'appétit.

La troisième injection donne les mêmes symptômes ; cependant la phase d'agitation est encore plus fugace. La période d'intoxication visible dure 3 heures, malgré la persistance d'une légère paralysie du train arrière.

Le lapin ne retrouve plus son tonus musculaire ni son appétit après la quatrième injection. Les symptômes sont

dominés par une grande faiblesse. Les réflexes palpébral et cornéen demeurent cependant.

On pratique la cinquième injection sur le lapin qui est en état de complète prostration. S'il essaye de se mouvoir, il en est empêché par une impossibilité de coordonner ses mouvements; ses membres sont en résolution musculaire presque totale. La tête est sans force.

On prend la température et note une hypothermie de plus en plus accusée; alors qu'elle était de  $38^{\circ}$  au moment de l'injection, la température passe de 15 en 15 minutes à  $36^{\circ}4$ , puis  $36^{\circ}2$ , enfin  $35^{\circ}2$ . La respiration devient lente, mais saccadée: l'animal fait des efforts pour respirer et donne l'impression d'avoir une paralysie des muscles respiratoires.

Cinq minutes avant la mort, on note une exophtalmie prononcée et une forte diminution de la fréquence respiratoire. La résolution musculaire est complète.

A l'autopsie, on constate que l'intestin a conservé son péristaltisme. Les reins paraissent un peu congestionnés; le cœur, arrêté en diastole, est violet et gorgé de sang très noir. On a l'impression que le lapin est mort par asphyxie. Il a reçu en deux jours et demi 5.000 mg. p. kg, soit presque quatre fois la dose de l'intoxication rapide.

b) Dans la deuxième expérience, nous injectons 1.000 mg. p. kg d'extrait par jour, donc 500 mg. p. kg le matin et 500 mg. p. kg le soir.

Dès la première injection, le lapin donne des signes d'asthénie et on note une légère parésie du train postérieur. Ces symptômes s'accroissent à chaque injection, mais on n'observe pas les phénomènes nerveux des intoxications rapides. Le lapin, complètement épuisé, ne mange plus et présente un catarrhe intestinal prononcé après avoir reçu 3.000 mg. p. kg. La respiration va se ralentissant de plus en plus. A partir de la sixième injection (donc à partir de 3.000 mg. p. kg) le lapin est en état d'hypothermie très marquée. La température, qui était de  $38^{\circ}1$  normalement, passe à  $35^{\circ}5$ , puis  $34^{\circ}9$ ,  $34^{\circ}7$  et descend au-dessous de  $34^{\circ}$ .

Cependant l'animal paraît s'accoutumer à certains des effets

du *Nerium*, plus particulièrement à l'action sur le système nerveux, puisque nous avons noté qu'après la deuxième injection les phénomènes nerveux étaient à peine accusés.

2) *Cobaye*. — Contrairement à ce que nous avons signalé pour le lapin, chez le cobaye, les symptômes de l'intoxication sont déjà très accusés lorsqu'on administre à l'animal de faibles doses du toxique. Dans ces conditions, toujours dans le but d'étudier les phénomènes d'accumulation et d'accoutumance, nous avons opéré avec une dose égale à la dose D.q. précédemment déterminée.

Nous avons donc injecté à un cobaye mâle de 300 g., 100 mg. p. kg par jour, en deux fois ; une injection le matin, vers 9 heures environ, de 50 mg. p. kg ; la seconde injection de 50 mg. p. kg également, le soir, vers 18 heures.

Au cours des trois premières injections l'animal présente quelques légers symptômes d'intoxication, soubresauts de la tête et frissons. Ces symptômes sont surtout nets aussitôt après la troisième injection ; en effet, les phénomènes d'agitation sont coupés de phases de torpeur et de la faiblesse musculaire apparaît avec particulièrement de la paralysie du train postérieur. Cependant l'animal *conserve bon appétit*. Par la suite, jusqu'à la 16<sup>e</sup> injection, l'animal ne présente plus aucun symptôme. Il semble donc s'être accoutumé au toxique. Son appétit est excellent, supérieur même, semble-t-il, à ce qu'il était avant le traitement.

Au moment de la 17<sup>e</sup> injection, on remarque des indurations sur le ventre du cobaye, qui gémit lorsqu'on lui fait les piqûres. Par la suite, une de ces indurations se nécrose ; un traitement sulfamidé local empêche toute infection et bientôt tout rentre dans l'ordre. Cependant ce phénomène d'action irritante et nécrosante était à signaler car il a déjà été observé avec la Digitale, ce qui semble être un obstacle à son emploi par voie hypodermique en thérapeutique : on constate avec les préparations digitaliques par voie sous-cutanée des érythèmes, des abcès aseptiques et des nécroses.

L'expérience se poursuit sans réaction apparente de l'animal jusqu'à la 40<sup>e</sup> injection. A ce moment, le cobaye, qui a un

peu grossi (il pèse 310 g.), ne mange plus et paraît abattu. Il a reçu huit fois la dose de l'intoxication rapide. Après la 41<sup>e</sup> injection l'animal présente, d'une façon très nette, les symptômes habituels d'intoxication par le *Nerium* (torpeur et phénomènes convulsifs).

On pratique aussitôt l'autopsie : le cœur est en diastole complète et contient un sang noirâtre (ce qui corrobore une nouvelle fois l'impression d'asphyxie déjà notée).

On prélève, en vue de coupes histologiques, le cœur, les poumons, un lobe de foie, la rate, le rein avec les capsules surrénales, le cerveau et un fragment de moelle épinière.

En somme, chez le cobaye comme chez le lapin, il y a donc accumulation partielle du *Nerium* ; mais dans le cas présent, soit en raison d'une sensibilité moindre de l'animal, soit plus vraisemblablement en raison des doses plus faibles injectées quotidiennement, ce qui a favorisé l'élimination du toxique, il est à noter que l'écart est un peu plus grand entre la dose mortelle par injection massive unique et la dose ayant provoqué la mort par intoxication lente (dix fois la dose mortelle).

D'autre part, là encore, l'animal a présenté une accoutumance à certains des effets du *Nerium* puisqu'à partir de la 4<sup>e</sup> injection, tous les symptômes visibles de l'intoxication ont disparu. Ils n'ont réapparu qu'à partir de la 41<sup>e</sup> injection.

\* \* \*

*En résumé* : Toutes ces expériences d'intoxication lente et tout spécialement notre étude de l'accumulation et de l'accoutumance, nous ont permis de mettre en lumière les faits suivants :

1) *A nouveau, l'extrait alcool 70° s'est révélé plus toxique que l'extrait alcool 30°.*

2) *Que l'on opère sur le lapin ou sur le cobaye, le Nerium s'accumule dans l'organisme. Cette accumulation toutefois n'est pas très élevée, puisqu'on a pu injecter à certains de nos animaux jusqu'à dix fois la dose mortelle.*

3) D'autre part, fait intéressant mais nullement surprenant, *l'accumulation est proportionnellement plus intense lorsqu'on injecte de fortes doses que lorsqu'on injecte des doses faibles*, puisque les lapins ne supportent que trois fois la dose mortelle si on leur injecte 2.000 mg. p. kg, alors qu'on peut leur injecter jusqu'à neuf fois la dose mortelle avec des injections quotidiennes de 500 mg. p. kg.

4) Malgré cette accumulation, on note, aussi bien chez le lapin que chez le cobaye, *une accoutumance à certains effets du Nerium*. En effet, certaines manifestations d'origine nerveuse, qui apparaissent lors des premières injections, cessent lors des injections suivantes, toutefois, elles réapparaissent au cours de l'intoxication lorsque l'accumulation du toxique atteint une certaine intensité dans l'organisme.

---



## CHAPITRE TROISIÈME

---

### LÉSIONS HISTOLOGIQUES AU COURS DE L'INTOXICATION PAR LE NERIUM OLEANDER.

Pour étudier les lésions des organes pouvant être provoquées éventuellement par l'emploi thérapeutique des feuilles stabilisées de *Nerium*, nous avons, avec MM. GIROUX et GUIBERT (15), intoxiqué des lapins et des cobayes, par les deux extraits précédemment étudiés (extrait alcool 30° et extrait alcool 70°) et pratiqué des examens histologiques sur les principaux organes. Certaines de ces intoxications ont été obtenues en quelques heures par une dose massive d'extrait, d'autres ont été réalisées lentement par des injections biquotidiennes.

De plus, afin de faire la discrimination des lésions dues à l'alcool et de celles dues au *Nerium*, nous avons injecté à un lapin et à un cobaye les mêmes doses d'alcool à 70° que celles contenues dans l'extrait alcool 70° expérimenté.

Enfin, les organes de deux animaux témoins ont été également examinés.

Dans chaque cas, nous avons prélevé immédiatement après la mort, le cœur, un lobe hépatique, un rein et une capsule surrénale. Tous ces organes ont été immergés aussitôt dans

une solution aqueuse de formol à 20 % ; de plus, pour chaque expérience, un fragment de foie découpé en tranches minces a été fixé dans l'alcool absolu.

Tous ces organes ont été ensuite congelés, découpés au microtome et colorés par les colorants usuels (hématéine - éosine - orange pour tous les organes, gomme iodée et carmin de BEST pour la mise en évidence du glycogène).

RÉSULTATS. — Pour faciliter la lecture des comptes rendus des examens histologiques, nous les avons classés sous deux rubriques :

A) Intoxication rapide.

B) Intoxication lente.

Dans les deux cas nous donnerons les résultats obtenus, d'abord chez le lapin, ensuite chez le cobaye, d'une part avec l'extrait alcool 30°, d'autre part avec l'extrait alcool 70°.

De plus, au paragraphe intitulé *intoxication lente*, on trouvera les résultats obtenus avec des animaux ayant reçu des injections d'alcool à 70°.

#### A) INTOXICATION RAPIDE.

##### I. — *Lapin.*

a) *Extrait alcool 30°* (1500 mg. p. kg.).

Lapin de 1 kg 500.

1) *Cœur.* Ici, le revêtement endocarditique des ventricules droit et gauche est indemne. Les faisceaux musculaires le sont aussi, si ce n'est, deci delà, quelques signes d'hyperplasmie sarcoplasmique.

2) *Foie.* Le parenchyme hépatique ne présente pas de modifications structurales importantes. Il faut cependant noter une légère surcharge glycogénique, sans dégénérescence cellulaire.

3) *Rein.* On n'observe que de la congestion vasculaire intense : glomérulaire et intertubulaire. Pas d'altération cellulaire notable.

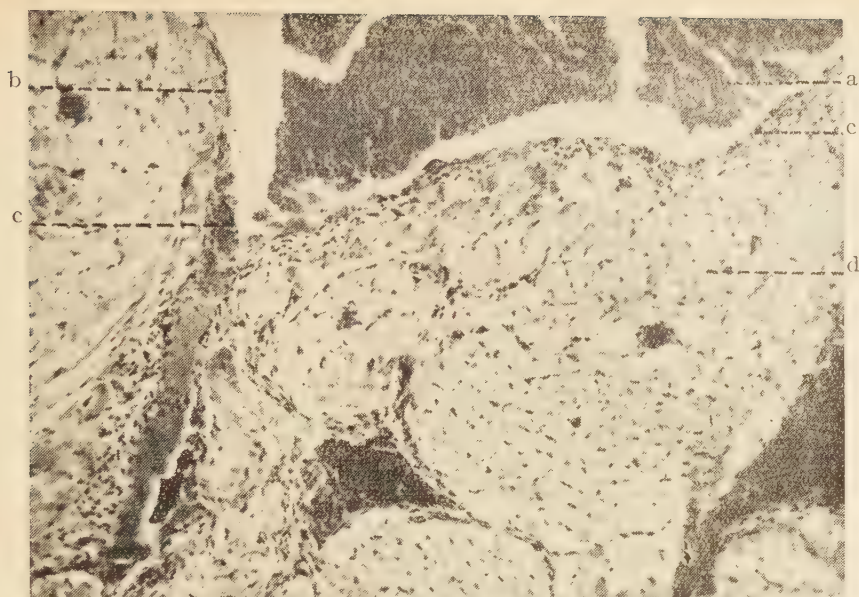


FIG. 2. — **Lésions d'endocardite.** — En *a*, cavité ventriculaire avec amas de globules rouges; *b*, revêtement endocardique normal; *c*, endocarde épaissi et doublé d'infiltrats leucocytaires; *d*, fibres musculaires du myocarde sectionnées transversalement. Gross. : 90/1.

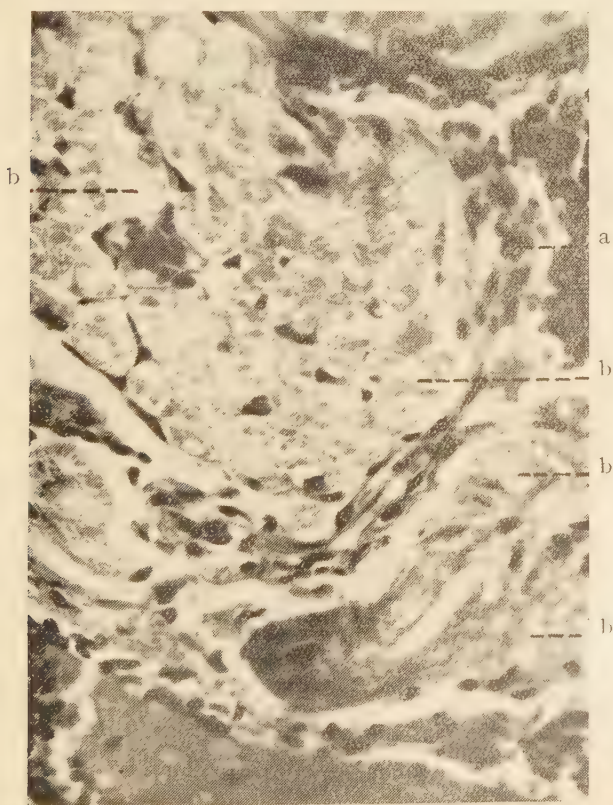


FIG. 3. — **Myocardite dégénérative.** — En *a*, endocarde épaissi et doublé d'infiltrats leucocytaires; *b*, fibres musculaires, en section transversale, atteintes d'œdème vacuolaire. Gross.: 525/1.

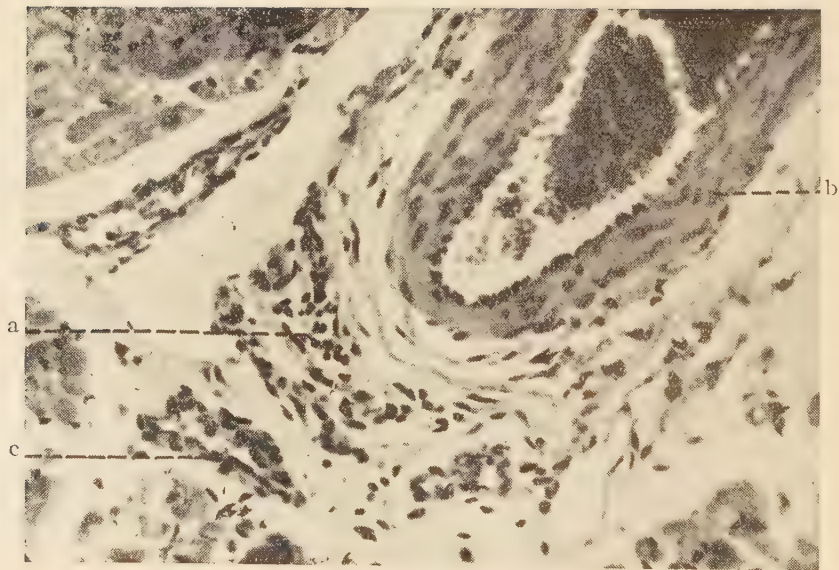


FIG. 4. — En *a*, filets nerveux, avec manchons lymphocytaires, dans l'adventice de l'artère *b* : en *c*, veinule. Gross. : 325/1

4) *Capsules surrénales*. Le tissu de l'organe est bien conservé dans sa structure (aussi bien pour la corticale que pour la médullaire). C'est à peine si l'on observe un certain degré d'hyperplasie spongiocytaire. La congestion vasculaire est intense.

b) *Extrait alcool 70°* (775 mg. p. kg).

Lapin de 2 kg 200.

1) *Cœur*. Pas de processus endocarditique. Quelques foyers de dégénérescence vacuolaire du sarcoplasme.

2) *Foie*. Surcharge glycogénique marquée.

3) *Reins*. Congestion vasculaire et glomérulaire intense avec glomérulite exsudative.

## II. — Cobaye.

a) *Extrait alcool 30°* (300 mg. p. kg).

Cobaye mâle de 490 g.

1) *Cœur*. L'examen histologique a porté sur une tranche de section transversale de l'organe en son milieu : les parois des ventricules droit et gauche ont donc pu être examinées sur la même préparation histologique. On y observe des *lésions parenchymateuses* et des *lésions interstitielles*. Celles-ci frappent avant tout l'*endocarde*, mais par places seulement. Aux points atteints, on voit que l'endothélium est fortement épaissi et que l'espace sous-endothélial est infiltré d'éléments inflammatoires divers : polynucléaires (rares cependant), lymphocytes et surtout histiocytes. Ce sont là des signes indubitables d'endocardite subaiguë comme on en voit dans les processus toxiques. Ces mêmes infiltrats s'observent aussi, dans le myocarde, soit autour de certaines artérioles : *périvascularite*, soit surtout autour des filets nerveux qui font partie des paquets vasculo-nerveux des cloisons interfasciculaires du myocarde : *névrite* (fig. 2, 3 et 4).

Les lésions parenchymateuses sont éminemment diffuses,

mais elles sont surtout nettes précisément dans les faisceaux musculaires qui touchent aux foyers endocarditiques. Là on observe de l'œdème hyperplasique avec état vacuolaire des fibres, désintégration de la striation et altération du noyau (atrophie ou, au contraire, hypertrophie avec aspect crénelé). Ce sont là des lésions de *myocardite dégénérative*.

2) *Foie*. L'architecture du parenchyme hépatique est bien conservée dans son ensemble. Toutefois, un examen attentif montre des signes de surcharge cytoplasmique dans les cellules hépatiques des travées péri-sushépatiques.

On voit, en effet, un degré important de vacuolisation du cytoplasme de ces cellules avec intégrité du noyau. Peut-être s'agit-il d'une surcharge lipidique ou glycogénique (1)

A noter encore des signes congestifs intenses.

3) *Reins*. Ce qui retient avant tout l'attention ici, ce sont les signes de congestion glomérulaire et vacuolaire avec même, par places, suffusions sanguines intertubulaires.

Les épithéliums des tubes droits aussi bien que ceux des tubes contournés ne présentent pas de modifications structurales importantes. *Aucune trace de cylindres cireux*.

4) *Capsules surrénales*. On y constate une hyperplasie généralisée de l'organe avec augmentation de volume notable de la couche spongiocytaire et avec congestion diffuse.

b) *Extrait alcool 70° (350 mg. p. kg)*.

**Exp. I.** — Cobaye femelle de 385 g.

1) *Cœur*. L'endocarde du ventricule droit présente deux placards inflammatoires d'endocardite subaiguë : on y trouve

---

(1) La réaction du Sudan III a été négative ; celle du carmin de Best, pour le glycogène, n'a pu être pratiquée dans le cas présent par suite de la fixation en milieu aqueux. Elle le sera dans certaines des expériences suivantes.

le revêtement épaissi et doublé par des lymphocytes et quelques polynucléaires.

L'endocarde du ventricule gauche est indemne, du moins dans les coupes examinées.

Le myocarde présente, d'une manière diffuse, mais surtout au voisinage des placards endocarditiques, des signes d'*œdème vacuolaire*.

Presque tous les axes conjonctivo-vasculo-nerveux montrent de légers infiltrats leucocytaires avec prédominance autour des *filets nerveux*.

2) *Foie*. Le parenchyme hépatique est atteint, *dans sa totalité*, d'un processus de surcharge cytoplasmique avec intégrité nucléaire. La réaction des lipides a été négative, celle du glycogène, cette fois encore, n'a pu être exécutée par suite de la fixation du foie en milieu aqueux : nous ne pouvons donc pas préciser la nature histo-chimique de cette surcharge, mais elle n'est pas lipidique.

3) *Rein*. Congestion diffuse simple, sans lésions épithéliales notables.

4) *Capsules surrénales*. Hyperplasie de la couche spongiocytaire.

## Exp. II. — Cobaye mâle de 360 g.

1) *Cœur*. L'*endocarde* des deux ventricules, mais particulièrement celui du ventricule droit, présente des placards d'endocardite subaiguë : le revêtement endocardique est épaissi et doublé par un liseré de lymphocytes et de quelques polynucléaires.

Le myocarde montre des lésions d'*œdème vacuolaire*, elles sont assez diffuses, mais offrent une localisation indiscutable au point même où siègent les signes d'endocardite.

Enfin, à peu près tous les axes conjonctivo-vasculo-nerveux présentent des infiltrats leucocytaires surtout marqués autour des *filets nerveux*.

2) *Foie*. Ce parenchyme ne présente aucune modification structurale appréciable.

3) *Rein.* Congestion diffuse simple, sans lésions épithéliales notables.

4) *Capsules surrénales.* Légère hyperplasie de la couche spongiocytaire.

**Exp. III.** — Cobaye femelle de 320 g.

1) *Cœur.* C'est surtout sur l'endocarde du ventricule droit que l'on observe des placards d'*endocardite subaiguë*. Cette lésion se caractérise par un épaissement de l'endothélium endocarditique avec un liseré de lymphocytes et de polynucléaires.

Le myocarde est atteint d'œdème vacuolaire siégeant avant tout au-dessous du point même où l'endocarde est lésé.

Les axes conjonctivo-vasculo-nerveux présentent des infiltrats leucocytaires avec, semble-t-il, une prédominance de localisation autour des filets nerveux.

2) *Foie.* Ce parenchyme est indemne.

3) *Rein.* Congestion simple, diffuse, sans lésion épithéliale notable.

4) *Capsules surrénales.* Peu de modification structurale : légère hyperplasie de la couche spongiocytaire.

En résumé, dans l'ensemble on observe des signes de congestion dans tous les viscères examinés. Dans le cœur, endocardite, myocardite interstitielle, péri-vascularite et même névrite subaiguë avec foyers de myocardite dégénérative.

Dans le foie, surcharge cytoplasmique d'une substance difficile à préciser par défaut de fixation (il ne semble pas que ce soit une surcharge lipidique).

**B) INTOXICATION LENTE.**

**I. — Lapin.**

a) *Extrait alcool 30°.* — Lapin mâle de 2 kg 500, qui reçoit 250 mg. p. kg, deux fois par jour, sacrifié après avoir reçu 14 g. p. kg.

1) *Cœur*. L'examen histologique a porté sur une tranche de section transversale de l'organe.

Les faisceaux musculaires et les fibres musculaires qui les constituent présentent une disposition et une structure normales.

2) *Foie*. Le parenchyme hépatique offre une structure très voisine de la normale ; c'est à peine si deci, delà, on note la présence de discrets foyers de surcharge glycogénique, sans dégénérescence. En effet, l'appareil nucléaire est indemne.

3) *Reins*. Les tubes contournés, comme les tubes droits, montrent des cellules épithéliales sans modification structurale appréciable.

4) *Capsules surrénales*. Il existe une hyperplasie assez marquée de la couche spongiocytaire.

b) *Extrait alcool 70°*. — Lapin de 2 kg. qui reçoit 160 mg. p. kg, deux fois par jour.

1) *Foie*. En état de surcharge glycogénique à peu près totale.

2) *Cœur*. Rien pour l'endocarde droit ni gauche ; pour le myocarde, zones de dégénérescence vacuolaire des fibres cardiaques, sans infiltrats périnerveux.

Rien à signaler pour le rein et les capsules surrénales.

c) *Alcool 70°*. — Lapin de 2 kg 250, qui reçoit 0 cm<sup>3</sup> 2 par jour, soit 176 mg. d'alcool à 70°, deux fois par jour.

1) *Cœur*. L'endocarde droit et gauche présente des placards d'épaississements dus à un apport d'éléments lympho-histocytaires réactionnels.

Le myocarde offre des zones de dégénérescence vacuolaire.

Certains axes conjonctivo-vasculo-nerveux montrent des infiltrats anormaux.

2) *Foie*. Congestion simple, sans autre modification structurale.

Rien à signaler pour les capsules surrénales.

## II. — Cobaye.

a) *Extrait alcool 30°*. — Cobaye de 304 g., ayant reçu 50 mg. p. kg, deux fois par jour.

1) *Cœur*. L'examen histologique a porté sur une tranche de section transversale de l'organe en son milieu : les parois des ventricules droit et gauche ont donc pu être examinées sur la même préparation histologique.

Les faisceaux musculaires et les fibres musculaires qui les constituent présentent une *disposition* et une *structure normales*.

2) *Poumons*. La plupart des fragments pulmonaires étaient « indécis » à l'épreuve de la docimasie : ils se maintenaient en effet entre deux eaux.

Au microscope, on est frappé par la *congestion vasculaire intense* et par un *œdème alvéolaire hémorragique* très important. Il n'y a pas cependant signe d'alvéolite fibrineuse.

3) *Rate*. Le tissu splénique montre des lésions congestives assez étendues.

4) *Foie*. Dans son ensemble l'architecture du parenchyme hépatique est bien conservée. Ce n'est que par un examen attentif que l'on découvre, dans les zones péri-sushépatiques, un certain degré de vacuolisation du cytoplasme des cellules hépatiques avec d'ailleurs intégrité du noyau ; ce dernier fait permet de dire qu'il s'agit là d'un début de *surcharge graisseuse* et non pas de dégénérescence.

5) *Reins*. A un faible grossissement, l'attention est immédiatement retenue par des foyers tissulaires anhistes, très réfringents et ne se colorant pas comme le tissu rénal ambiant. On les remarque partout dans le rein : aussi bien dans les tubes contournés que dans les tubes droits.

A un grossissement plus fort et d'après les colorations usuelles seulement, on voit que ces foyers de substance anhiste ne sont pas autre chose que des tubes contournés ou des tubes droits dont la lumière est obstruée par une substance incolore et très réfringente ; elle épouse les contours du tube considéré, le dilate à un point tel qu'il peut y avoir rupture de la

paroi : on a ainsi sous les yeux des images d'injection tubulaire par cette substance amorphe. L'épithélium des tubes ainsi injectés n'est plus visible.

A noter que tout autour de ces dépôts intra-tubulaires, le parenchyme rénal montre un *épithélium normal*, qu'il s'agisse des tubes contournés ou des tubes droits.

Les glomérules de MALPIGHI et certaines artérioles sont anormalement gorgés de globules rouges.

Une coloration au bleu de Nil permet d'identifier la substance anhiste réfringente signalée plus haut et dont la présence donne à ce parenchyme rénal un aspect si particulier. On se rend compte que l'on a affaire à une substance *lipidique* qui se colore en bleu intense, ce qui indique qu'elle est au stade de *savon à l'état liquide* ; par places, on y découvre des ébauches de reflets mauves et violets : en ces points, la substance considérée représente des *mélanges de graisses neutres et de savon*. Nous devons indiquer que ce sont les foyers bleus purs qui dominant, par conséquent les savons à l'état liquide.

Ainsi donc on a affaire à des sortes de *cylindres cireux* dans un parenchyme rénal bien conservé toutefois dans sa plus grande étendue.

6) *Capsules surrénales*. Les deux couches de l'organe semblent hypertrophiées avec une hyperplasie notable de la couche spongiocytaire de la corticale.

b) *Extrait alcool 70°*. — Cobaye de 500 g., ayant reçu 50 mg. p. kg, deux fois par jour.

1) *Cœur*. C'est surtout l'endocarde du ventricule droit qui est lésé : il présente de larges placards d'*endocardite exsudative* avec polynucléaires. Par places, le myocarde montre des lésions de *dégénérescence vacuolaire* et, dans les axes vasculo-nerveux, les filets nerveux ont un manchon d'éléments lymphocytaires : processus de névrite.

2) *Foie*. Congestion intense et légère surcharge glycogénique.

3) *Reins*. Congestion intense des glomérules et des vaisseaux intertubulaires.

Rien à signaler pour les capsules surrénales.

c) *Alcool 70°*.

**Exp. I.** — Cobaye de 210 g., qui reçoit 30 mg. p. kg., deux fois par jour.

1) *Cœur*. Rien à signaler à l'endocarde du ventricule gauche. Le myocarde est bien conservé dans son ensemble ; toutefois on observe des signes de dégénérescence vacuolaire du sarco-plasme des fibres qui sont au contact de certains axes conjonctivo-vasculaires où siègent des infiltrats lymphocytaires, surtout autour des filets nerveux.

L'endocarde du ventricule droit présente un placard d'éléments réactionnels qui détermine un épaississement en ce point.

Les fibres cardiaques qui correspondent à cette région sont en dégénérescence vacuolaire.

2 et 3) *Foie et rein*. Pas de modification structurale appréciable.

**Exp. II.** — Cobaye de 330 g., recevant 30 mg. p. kg. d'alcool à 70°, deux fois par jour.

1) *Cœur*. Dans le cœur, l'endocarde présente des placards d'hyperplasie endothéliale et, correspondant surtout à ces placards, des lésions myocardiques de dégénérescence vacuolaire.

2) *Foie*. Le foie est atteint d'un processus de *surcharge glycogénique* généralisée : réaction à la gomme iodée très positive.

3) *Reins*. Rien de spécial à signaler dans le *parenchyme rénal*.

*En résumé* : Dans tous les viscères examinés (y compris le cerveau), signes de congestion vasculaire ; pas de modification structurale notable ni du cœur ni de la rate ; légère

surcharge graisseuse hépatique ; dans le rein, importants dépôts lipidiques au stade de savon, avec intégrité du tissu rénal, dans son ensemble.

Ces expériences nous ont révélé un certain nombre de faits intéressants :

1<sup>o</sup>) Il y a des lésions que l'on observe *toujours* quel que soit le mode d'intoxication adoptée ; intoxication rapide ou intoxication lente et même quel que soit l'extrait étudié.

Le fait est particulièrement net au niveau du cœur où l'on constate dans tous les cas, des lésions dégénératives de la fibre cardiaque surtout marquées au niveau du ventricule droit et, d'autre part, des lésions exsudatives particulièrement nettes au niveau de l'endocarde.

Mais, contrairement à notre attente, ces lésions cardiaques sont dues non pas à l'action des principes actifs du *Nerium*, mais aux effets nocifs de l'alcool. On les retrouve en effet absolument identiques au cours de l'intoxication des animaux par l'alcool à 70° pur.

Une autre anomalie qui nous a frappée et que l'on retrouve également dans tous les cas, à un degré variable il est vrai, c'est une surcharge glycogénique de la cellule hépatique sans toutefois que celle-ci présente un signe quelconque de dégénérescence. Mais cette particularité ne doit être attribuée, ni à l'action du *Nerium*, ni à celle de l'alcool, car on la constate également chez les animaux-témoins et, selon toute vraisemblance, elle est due simplement au fait que les fragments de foie ont été fixés immédiatement après la mort de l'animal, avant la destruction du glycogène dont on connaît l'extrême labilité.

2<sup>o</sup>) Il existe cependant des différences dans les troubles provoqués par l'intoxication rapide et ceux que l'on observe au cours de l'intoxication lente.

C'est ainsi que les désordres dus à l'injection d'une dose massive d'extrait sont toujours plus accentués que ceux que l'on constate après une intoxication lente de l'organisme.

D'autre part, alors qu'au niveau des capsules surrénales l'hyperplasie spongiocytaire est de règle en intoxication rapide, lors de l'intoxication lente on l'observe uniquement avec l'extrait alcool 30° (à la fois chez le cobaye et chez le lapin). Comme ces lésions ne sont pas retrouvées au cours de l'intoxication par l'alcool 70° pur, elles sont donc bien dues aux principes actifs du *Nerium*.

Quant au rein, il n'est nullement lésé par l'alcool pur. Par contre, on observe toujours une poussée congestive sans autre modification du parenchyme, au cours de l'intoxication rapide ; lors de l'intoxication lente, le même phénomène existe encore et avec les deux extraits, mais uniquement chez le cobaye. Là encore, les troubles observés doivent être attribués aux principes actifs du *Nerium* et il n'est pas impossible qu'ils soient en rapport avec les phénomènes de vasodilatation.

Si bien qu'en définitive, il ressort de cette étude que *ce serait uniquement au niveau des reins et des capsules surrénales que les extraits de Laurier-rose auraient une action légèrement nocive.*

\* \* \*

*En résumé, cette étude de la toxicité nous a montré, que ce soit par injection unique ou par perfusion, en intoxication rapide ou en intoxication lente, les deux extraits étudiés ont une activité à peu près égale, mais l'extrait alcool 70° s'est révélé un peu plus toxique.*

*Par la méthode de l'injection unique, le cobaye s'est révélé comme l'animal de choix pour la détermination de la toxicité du *Nerium* et de ses préparations ; à défaut on pourra songer à utiliser la grenouille, à condition d'opérer sur un très grand nombre d'animaux.*

*Toutefois la perfusion chez le chien s'est révélée encore plus intéressante pour la détermination de la dose mortelle, car elle renseigne non seulement sur la toxicité mais encore sur l'activité des extraits.*

*Les intoxications lentes effectuées sur le lapin et le cobaye*

nous permettent de dire que l'accumulation du médicament dans l'organisme est faible, ce qui rendrait le Nerium supérieur à la Digitale. D'autre part, nous avons constaté une certaine accoutumance du lapin et du cobaye aux phénomènes nerveux provoqués par les feuilles stabilisées de Laurier-rose.

Quant aux lésions histologiques, elles sont peu marquées, surtout dans le cas de l'intoxication lente. Seuls, le rein et les capsules surrénales sont légèrement atteints.

---



## DEUXIÈME PARTIE

---

### ACTION CARDIAQUE

---

#### CHAPITRE PREMIER

---

##### Cœur « in situ »

---

L'enregistrement des mouvements du cœur « in situ », permettra de mieux connaître le mécanisme de l'action cardiaque des extraits de *Nerium* dans l'organisme vivant.

Nous rappellerons tout d'abord les résultats exposés par MM. ASTRUC, GIROUX et leurs élèves (1 et 2), puis nous indiquerons les expériences que nous avons nous-même réalisées en indiquant les analogies ou les différences que nous avons observées.

TECHNIQUE. — La technique opératoire employée a été décrite dans plusieurs thèses du laboratoire de Pharmacie galénique et Pharmacodynamie ; nous n'y reviendrons pas. Indi-

quons simplement que par la méthode dite « du berceau », on peut enregistrer simultanément les contractions de l'oreillette et celles du ventricule, indépendamment de toute influence de la respiration sur le tracé, puisque l'animal est soumis à la respiration artificielle.

Les auteurs précédents et nous même avons opéré sur des chiens chloralosés à 0 g. 12 p. kg. et soumis à la respiration artificielle. Le protocole expérimental était le suivant : les injections de 0 g. 010 p. kg. ont été faites au moyen de dilutions d'extraits au 1/5 dans l'alcool correspondant. Une première injection a été pratiquée, puis 1 h. 1/4 après, à nouveau 0 g. 010 p. kg. ont été injectés. A partir de ce moment, les injections ont été répétées tous les 1/4 d'heures.

#### RÉSULTATS.

##### A) Expériences de MM. Astruc, Giroux, et de leurs élèves.

1° *Extrait alcool 30°* : on opère sur un chien mâle de 14 kg.

*Oreillette.* — Dès la première injection, on observe une augmentation de l'amplitude ; cependant, un peu avant la deuxième injection, les contractions diminuent légèrement. Après la deuxième injection, l'oreillette bat plus faiblement, puis s'arrête brusquement : elle n'a plus que 14 battements dans les deux minutes qui suivent. A l'enregistrement, on note des mouvements plus faibles ; ce sont en réalité les contrecoups des battements ventriculaires qui se poursuivent.

*Ventricule.* — L'amplitude augmente dès la première injection, et suit à peu près celle de l'oreillette. Après la deuxième injection, le rythme devient plus saccadé, puis brusquement augmente un peu avant l'arrêt auriculaire. L'amplitude décroît ensuite à nouveau. A la troisième injection, le rythme ventriculaire est fortement accéléré avec une amplitude presque nulle, puis arrêt au moment de la mort.

2° *Extrait alcool 70°* : on opère sur un chien femelle de 12 kg.

*Oreillette.* — L'amplitude de l'oreillette augmente progressi-

vement. Quelques minutes après la deuxième injection, le rythme devient tout à coup irrégulier, puis enfin on n'enregistre que de très faibles contractions.

*Ventricule.* — L'amplitude des contractions reste à peu près la même. On ne note qu'une légère différence dans le rythme. Après la deuxième injection, les contractions sont moins amples, et plus irrégulières. Ces phénomènes s'accroissent jusqu'à la mort du chien.

En définitive, avec les deux extraits la mort est arrivée après trois injections, soit pour 0 g. 030 d'extrait p. kg.

Avec l'extrait alcool 30°, on note une augmentation des contractions auriculaires et surtout ventriculaires alors que seule l'oreillette se contracte plus énergiquement avec l'extrait alcool 70°.

Il semble donc que l'action cardiaque soit plus complète avec l'extrait alcool 30° : c'est la raison pour laquelle les auteurs donnent la préférence à l'alcool 30° comme solvant pour épuiser les feuilles stabilisées de *Nerium*.

### B) Expériences personnelles.

Nous avons repris l'étude de l'action des extraits de feuilles stabilisées de *Nerium* sur le cœur *in situ* de chien. Nos extraits ont été préparés en 1944 avec la même poudre, récoltée en 1943, que celle utilisée pour les expériences ci-dessus. Donc précédemment les extraits ont été faits aussitôt après la récolte et la stabilisation de la plante ; dans nos expériences, la poudre de feuilles de *Nerium* était déjà vieille d'un an au moment de la confection des extraits.

1° *Extrait alcool 30°* : on opère sur un chien femelle de 5 kg.

Le nombre d'injections nécessaires pour provoquer la mort est ici bien supérieur, puisqu'il faut 9 injections, donc 0 g. 090 p. kg.

*Oreillette.* — On observe une légère augmentation, surtout vers la troisième injection ; le rythme se ralentit légèrement, fait rarement observé avec le Laurier-rose. A partir de la cinquième injection, l'amplitude des battements décroît, le rythme restant

régulier. Ce n'est qu'après la huitième injection que le rythme devient irrégulier et entrecoupé d'arrêts. (A ce moment le chien malgré la respiration artificielle, fait des efforts pour respirer.)

*Ventricule.* — Jusqu'à la cinquième injection on a une légère augmentation progressive. A ce moment l'amplitude commence à décroître.

2) *Extrait alcool 70°* : On opère sur un chien mâle de 10 kg. Ici le nombre d'injections pour tuer l'animal est un peu moins élevé ; il faut sept injections, soit une dose totale de 0 g. 070 par kg. (Graphique II.)

*Oreillette.* — Une augmentation progressive des contractions s'établit jusque vers la quatrième injection. A ce moment l'amplitude décroît régulièrement jusqu'à la cinquième injection, moment où elle est très faible, et bientôt nulle.

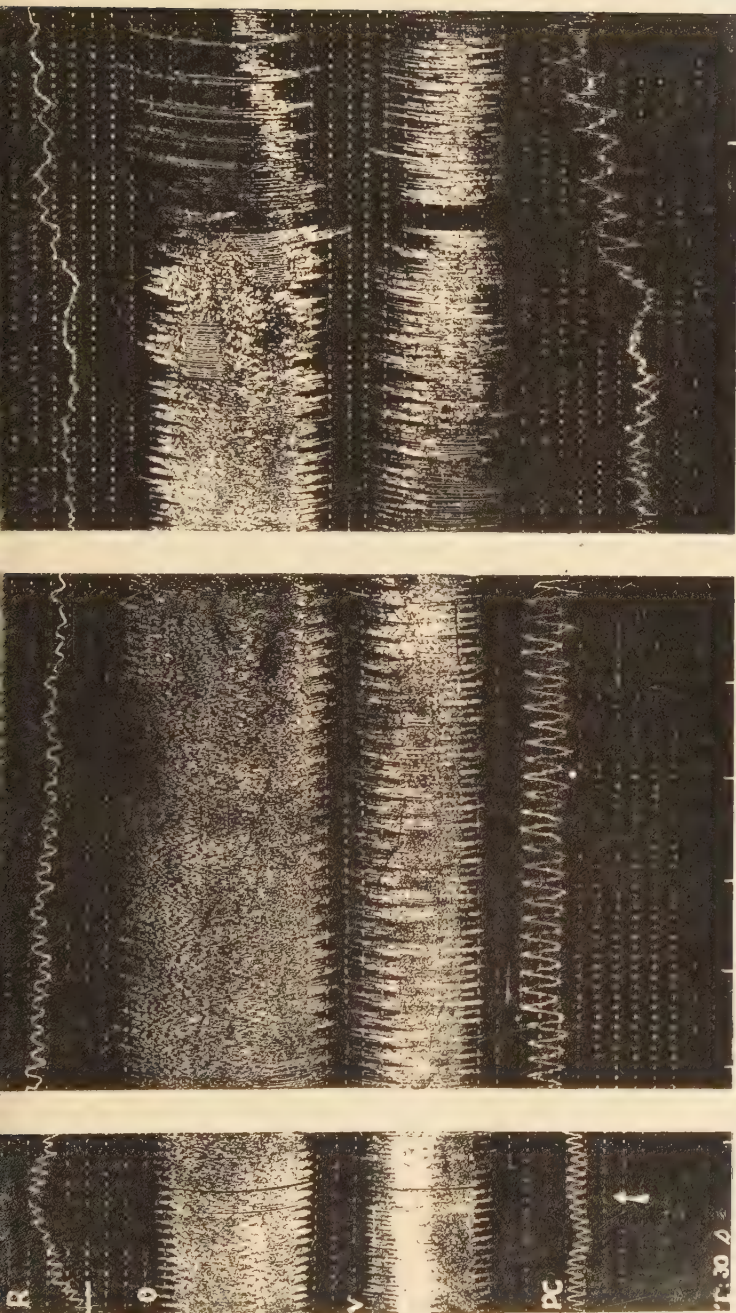
*Ventricule.* — Le ventricule suit les mouvements de l'oreillette en augmentant, puis diminuant fortement juste avant la cinquième injection. Le rythme devient alors de plus en plus faible et irrégulier.

Dans l'ensemble, à la suite de ces deux séries d'expériences, on voit que les deux extraits de *Nerium* utilisés sont actifs sur le cœur *in situ* de chien.

L'action auriculaire et l'action ventriculaire sont à peu près égales pour l'extrait alcool 30°. Avec l'extrait alcool 70°, l'action auriculaire domine.

Un fait important à relever à la suite de ces résultats par comparaison avec ceux de MM. ASTRUC, GIROUX et de leurs élèves, c'est que dans nos expériences, les doses nécessaires pour obtenir la mort sont bien supérieures et l'augmentation d'amplitude des contractions cardiaques est moins intense. Au lieu de 30 mg. on obtient la mort avec l'extrait alcool 30°, avec 90 mg., et l'extrait alcool 70° exige 70 mg.

*Il est donc vraisemblable que la poudre de Nerium s'est altérée et a perdu de son activité au cours de sa conservation pendant une année.*



## GRAPHIQUE II

Extrait de feuilles stabilisées, *Nerium Oleander* (alcool 70°). Action de 0 g. 010 p. kg.

De haut en bas :

1°) Inscription : Volume du rein.

2°) » : Mouvements de l'oreillette.

3°) » : Mouvements du ventricule.

4°) » : Pression carotidienne.

5°) » : Zéro manométrique et temps en 30 ''.

De gauche à droite :

1°) Enregistrement : avant l'injection.

2°)

3°)

: après la première injection (phase utile).

: après la deuxième injection (phase toxique).

Tracé réduit de 1/2.



Ce fait n'est pas nouveau dans la pharmacopée et permet, une fois encore, de rapprocher le *Nerium* de la Digitale. On sait en effet, pour cette dernière plante, que la poudre perd au bout d'un an plus de la moitié de sa valeur, et on doit la conserver en ampoule scellée sous atmosphère d'azote. Ce fait est à retenir pour être éventuellement adapté au Laurier-rose quand de nouvelles expériences seront venues confirmer nos travaux.

Pour ce qui est des extraits, il serait sans doute intéressant également d'essayer le même extrait à un ou deux ans d'intervalle. Ceci sans doute sort du cadre des travaux que nous nous étions proposés, mais il ne serait pas étonnant que le *Nerium* perde moins de son activité sous la forme d'extrait fluide, par suite de la présence d'alcool, que la poudre conservée sans précaution, au contact de l'oxygène atmosphérique.

---



## CHAPITRE PREMIER

---

### CŒUR ISOLÉ

---

L'avantage de ces recherches sur le « cœur isolé » c'est que nous pourrions étudier l'action purement cardiaque des extraits, indépendamment de toute autre relation avec l'organisme.

#### 1) Cœur isolé de lapin.

Comme technique, nous nous sommes inspirée de la méthode de LANGENDORFF adaptée par PACHON (13), dont le principe est le suivant :

En irriguant l'artère coronaire avec un sérum nourricier artificiel oxygéné au préalable, et maintenu à 37°, le cœur conserve son automatisme. On peut enregistrer les contractions ventriculaires grâce à un dispositif approprié. Le liquide pénètre par l'aorte, parvient à l'oreillette droite et s'en échappe par la veine cave supérieure.

APPAREILLAGE. — N'ayant pas à notre disposition d'appareil à perfusion de PACHON (13), nous avons monté un dispositif présentant à notre avis certains avantages pour les manipulations.

Tout d'abord, nous avons remplacé le thermostat de l'appareil de PACHON par une étuve (a) convenablement réglée pour com-

penser les pertes de température provoquées par les tubulures de tout l'appareillage (pour une température ambiante de 15° l'étuve est réglée à 40°). On y introduit deux grands béciers (*b* et *b'*) de 2 litres environ chacun, dont le premier contient le liquide nourricier artificiel (sérum de LOCKE-RINGER), avec formule spéciale pour le cœur de lapin, et l'autre une solution du produit à expérimenter dans ce même sérum. Dans ces béciers plongent des tubes de verre adaptés à un robinet trifurqué (*c*), relié lui-même au dispositif parvenant au cœur.

Une pression suffisante est obtenue en surélevant l'étuve plus ou moins au-dessus du niveau du cœur ; dans ce but l'étuve est placée sur un pied (*d*) à hauteur réglable à l'aide d'une roue à engrenage.

On amorce l'écoulement dans les tubulures qui siphonnent le liquide des béciers pour le conduire jusqu'au cœur.

Le cœur est ligaturé par l'aorte sur un tube en verre à quatre branches (*e*) dans lequel plonge un thermomètre (*f*) qui permet de vérifier la température ; celle-ci doit être comprise entre 37 et 38°. L'une des branches est reliée à un manomètre (*g*) indiquant la pression qui doit être de 6 à 7 cm. de mercure environ.

Dans le cas de perte de chaleur trop grande dans les tubulures (par exemple si le cœur consomme peu de liquide), un serpentín en verre (*h*) plongeant dans un bain-marie plus ou moins chaud permet de ramener le liquide à la température convenable.

Le schéma de cet appareillage est indiqué ci-contre (fig. 5).

La solution de Locke-Ringer employée est la suivante :

|                                 |              |
|---------------------------------|--------------|
| Chlorure de sodium .....        | 9 g.         |
| Chlorure de potassium .....     | 0 g. 42      |
| Chlorure de calcium crist. .... | 0 g. 24      |
| Bicarbonate de sodium .....     | 0 g. 15      |
| Glucose .....                   | 1 g.         |
| Eau distillée .....             | 1.000 g. (1) |

---

(1) Il est à noter que la formule indiquée dans certains ouvrages contient une erreur d'impression sur laquelle nous jugeons opportun d'attirer l'attention : c'est bien 0 g. 24 de chlorure de calcium cristallisé qu'il convient d'employer et non 8 g. 24 comme on le trouve écrit parfois.

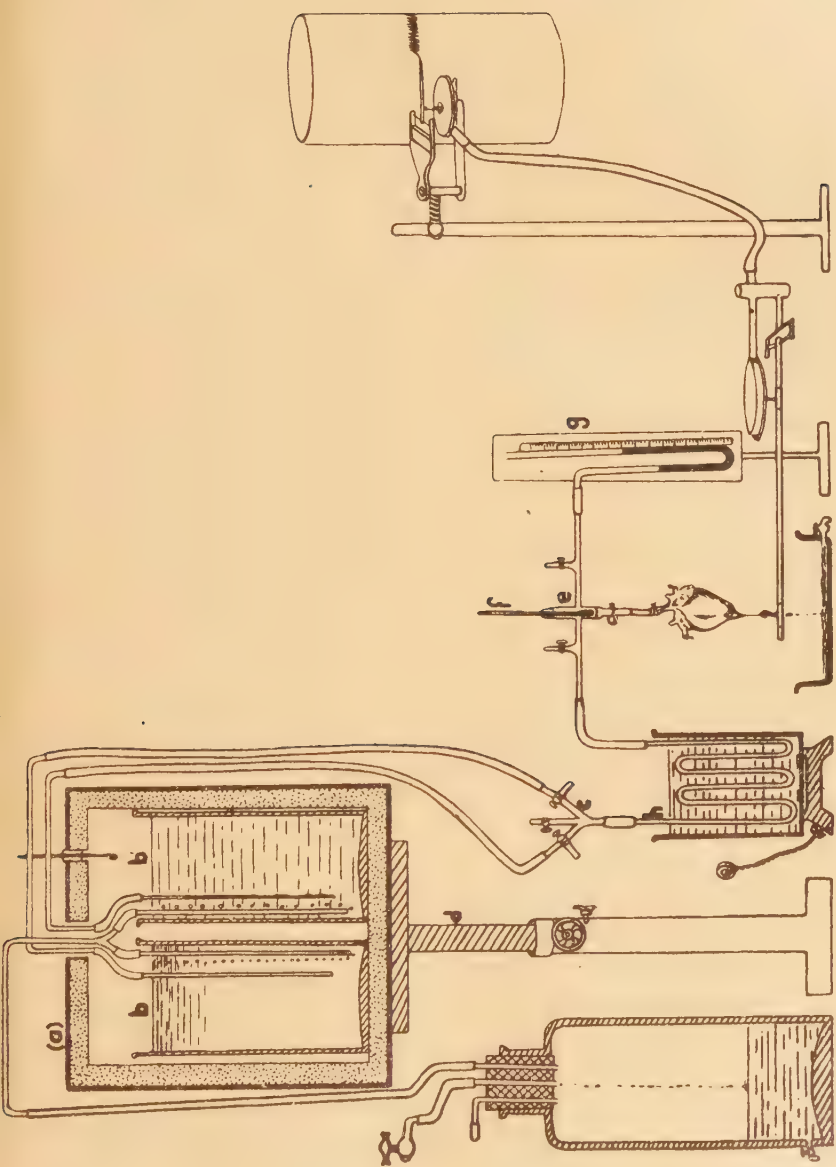


FIG. 5. — Schéma de l'appareil utilisé pour la perfusion du cœur isolé de lapin.

Ce sérum de Locke-Ringer doit être oxygéné au préalable en y faisant barboter un courant d'air.

TECHNIQUE. — Le lapin étant attaché sur le dos sur la table opératoire, on rase les poils de la cage thoracique et de la face antérieure du cou. Après une incision médiane sur cette dernière région, on isole les carotides et on saigne alors le lapin sous un courant d'eau, tiède de préférence, pour éviter la coagulation du sang.

Aussitôt la saignée terminée, on fait une incision sur la ligne médiane du thorax. On « déshabille » le thorax pour ne pas être gêné par la peau. On sectionne alors latéralement les côtes de façon à isoler le plastron sterno-costal qui est ensuite relevé. Par cette opération on met en évidence le cœur qui est lui-même soulevé dans son péricarde. On passe un fil sous la veine cave inférieure, on ligature et on sectionne en amont de la ligature. Avec un passe-fil on isole les deux pédicules pulmonaires assez largement : là encore on ligature, et sectionne au-delà des ligatures.

On incise alors le péricarde pour laisser retomber le cœur. On isole l'aorte sous laquelle on passe un fil. Après une incision en V de l'aorte, pratiquée le plus haut possible, on introduit très rapidement dans la direction du cœur, au-dessus de l'origine des coronaires, une canule reliée par un caoutchouc à un récipient contenant du sérum de Locke-Ringer à 38°. Le liquide doit s'écouler goutte à goutte sous pression légère ; ainsi le cœur ne se dilate pas exagérément et les valvules sigmoïdes ne seront pas forcées. On ligature l'aorte sur la canule, derrière l'olive. On isole le cœur de l'animal en sectionnant l'aorte et la veine cave supérieure, ainsi que les adhérences restantes.

Pour éviter toute coagulation du sang dans le système coronaire, on exerce quelques compressions manuelles sur le cœur pour bien le vider de tout son sang.

On adapte alors la canule au caoutchouc terminal de l'ajutage du tube à quatre branches de l'appareil perfuseur, en évitant toute pénétration d'air. Si les oreillettes sont un peu distendues, on coupe un pédicule pulmonaire pour permettre un meilleur

écoulement du liquide, et on exerce à nouveau quelques compressions manuelles pour aider le cœur à reprendre son rythme normal.

On surveille l'arrivée du liquide de perfusion : la température doit rester autour de 38°, et le cœur ne doit pas être dilaté par un afflux trop important de liquide. On peut régler le débit par une pince de Mohr intercalée sur le caoutchouc au-dessus de la canule.

ENREGISTREMENT. — Le ventricule est relié à l'aide d'une serre-fine à un tambour manipulateur (il est bon de pincer le ventricule gauche assez haut pour obtenir un bon enregistrement des contractions). Ce tambour est relié par un tube de caoutchouc à un tambour inscripteur de MAREY dont le stylet se déplace sur un cylindre noirci au noir de fumée.

Après avoir enregistré les mouvements du cœur normal, on perfuse avec le sérum de Locke-Ringer contenant l'extrait à étudier à la dose de 1 g. 0/100. On peut suivre ainsi les modifications d'amplitude et de rythme apportées par les différents extraits.

RÉSULTATS. — Les deux extraits de feuilles stabilisées de *Nerium Oleander*, alcool 30° et alcool 70°, ont été successivement essayés, chacun en deux expériences. Nous décrirons chaque expérience en détail et en tirerons ensuite des conclusions.

1) *Extrait alcool 30°.*

**Exp. 1.** — Initialement le cœur n'est pas très rapide, mais présente un rythme très régulier.

Dès le début de la perfusion avec l'extrait en solution dans le sérum de Locke-Ringer, on note très vite une augmentation progressive mais marquée de l'amplitude. Pendant ce temps, le rythme qui était assez lent devient plus rapide.

L'amplitude continue à croître pendant que le rythme se ralentit un peu ; mais il reste très régulier. Cette forte amplitude persiste jusqu'à l'apparition d'irrégularités cardiaques qui sont bientôt suivies d'un rythme bi puis trigéminé d'abord passager, ensuite persistant. Les systoles ventriculaires se font de plus en

plus rares et s'arrêtent, alors que les oreillettes continuent à battre. (Graphique III)

**Exp. 2.** — L'inscription, avant la perfusion avec le sérum contenant l'extrait révèle pour ce cœur un rythme très régulier. L'action de l'extrait se manifeste très vite par une augmentation progressive de l'amplitude. Le rythme qui se ralentit passagèrement redevient normal alors que l'amplitude très forte ne diminue que légèrement.

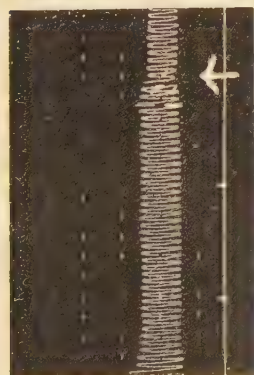
Brusquement apparaissent quelques asystolies ; puis celles-ci sont de plus en plus fréquentes avec rythme bigéminé, puis trigéminé, et enfin irrégularité complète avec un battement ventriculaire pour plusieurs battements de l'oreillette. Finalement le ventricule se bloque tandis que les oreillettes continuent à battre.

Il est à noter que si à ce moment on perfuse le cœur avec du sérum de Locke-Ringer non additionné d'extrait de *Nerium*, le cœur reprend peu à peu son rythme régulier. Il passe à nouveau mais plus rapidement et en sens inverse, par les différents stades notés au cours de l'intoxication, jusqu'à redevenir normal. Cela paraît bien indiquer qu'il n'y a pas eu lésion irréversible du faisceau de His. Toutefois le cœur ne reprend pas son amplitude initiale, sans doute en raison d'un phénomène de fatigue.

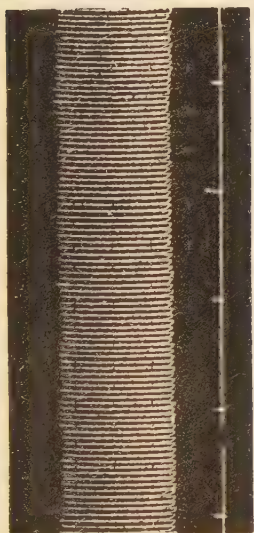
Il est intéressant là encore de rapprocher ces faits de ceux observés avec la Digitale et les Strophantus. On admet en général que la Digitale se fixe sur le myocarde et que rapidement cette fixation devient irréversible ; le cœur ne cédant plus ou très lentement par lavage, les glucosides digitaliques. On explique de cette façon pourquoi la Digitale s'élimine lentement et agit d'une façon prolongée. Dans le cas des Strophantus, et tout spécialement de l'ouabaïne, la fixation est presque inexistante. On peut donc rapprocher bien plus, sur ce point, le *Nerium* des Strophantus que de la Digitale. Il est vraisemblablement à intercaler, au point de vue action, entre ces deux produits.

2) *Extrait alcool 70°.*

**Exp. 1.** — Le cœur a initialement un rythme très régulier

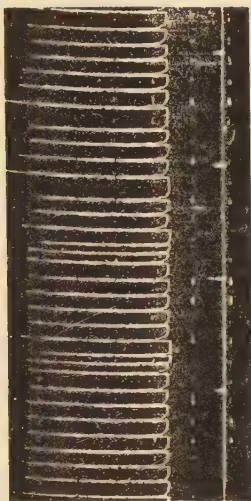


Injection

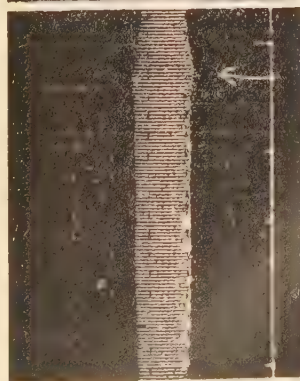


Phase utile  
GRAPHIQUE III

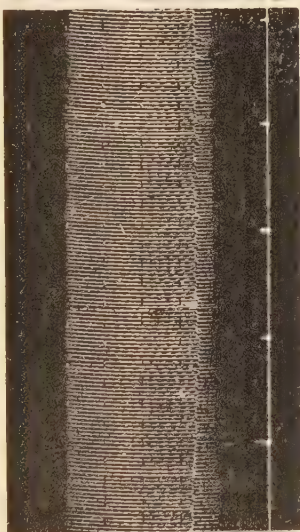
Extrait de feuilles stabilisées, *Nerium Oleander* (alcool 30°). Action d'une solution au 1/1.000<sup>e</sup>.



Phase toxique



Injection



Phase utile  
GRAPHIQUE IV

Extrait de feuilles stabilisées, *Nerium Oleander* (alcool 70°). Action d'une dilution au 1/1.000<sup>e</sup>.



Phase toxique



et l'amplitude des battements au début de l'inscription est déjà importante. Cependant dès que l'action de l'extrait se fait sentir, on note très vite une forte augmentation progressive de l'amplitude qui se maintient un certain temps. La vitesse des contractions ne varie pas.

Brusquement on note une contraction forte pour deux à peine perceptibles, ce qui donne l'impression d'un rythme trigéminé très régulier. Effectivement ce rythme s'installe, et les contractions ventriculaires faibles sont en réalité les contre-coups des systoles auriculaires qui, elles, sont très prononcées. L'arythmie devient plus nette, pour aboutir à un block ventriculaire complet. Seules les oreillettes continuent à battre. (Graphique IV)

**Exp. 2.** — Au début de l'expérience, le cœur a des battements un peu faibles, mais le rythme est très régulier. L'action de l'extrait se traduit là encore par une forte augmentation de l'amplitude des contractions ventriculaires et l'effet se poursuit longuement sans qu'aucun phénomène toxique ne se manifeste. Cependant, tandis que l'amplitude double ainsi sa valeur, le rythme se ralentit passagèrement pour devenir ensuite très rapide : l'amplitude diminue peu à peu et la toxicité se manifeste par une systole qui avorte.

On assiste ensuite à des troubles de la conductibilité. Le ventricule ne répond plus régulièrement aux incitations sinusales, repart avec des défaillances plus ou moins prononcées et s'arrête enfin définitivement. Toutefois il n'y a que block ventriculaire car les oreillettes continuent à battre.

Ici encore, si on perfuse avec du liquide nourricier normal le ventricule se contracte à nouveau pendant un certain temps.

A la suite de ces expériences, cherchant à comparer du point de vue cardiaque la valeur des extraits que nous avons étudiés, nous n'avons pu comme pour la perfusion chez le chien, utiliser les simples critères de la durée de la phase utile et de l'augmentation de l'amplitude. L'expérience en effet nous a révélé que la valeur de cette phase n'est nullement constante pour un même extrait lorsqu'on opère sur des cœurs différents. Ceci tient, à notre avis, au fait que tous les cœurs ne consomment pas la

même quantité de liquide de perfusion ; la vitesse de la circulation est donc plus ou moins grande suivant le cœur expérimenté, et par voie de conséquence la quantité de toxique qui agit réellement sur l'organe est variable.

Si donc l'on veut éliminer cette cause d'erreur, il devient indispensable d'établir un rapport entre la durée de la phase utile et la durée totale de l'expérience :  $\frac{Du}{Dt}$ . Plus la valeur de ce rapport sera élevée, plus l'extrait sera intéressant.

Toutefois ce facteur n'est pas seul à considérer si l'on veut avoir une idée aussi exacte que possible de l'activité cardiaque des extraits. L'augmentation de l'amplitude des contractions

TABLEAU VII

VALEUR DES RAPPORTS  $\frac{AI}{AM}$  ET  $\frac{DU}{DT}$

|                   |                                  | Extrait<br>de feuilles stabilisées de<br><b>Nerium Oleander</b> |            |
|-------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------|
|                   |                                  | Alcool 30°                                                      | Alcool 70° |
| $\frac{Ai}{Am}$ : | 1 <sup>re</sup> expérience ..... | 0,30                                                            | 0,073      |
|                   | 2 <sup>e</sup> expérience .....  | 0,25                                                            | 0,066      |
| $\frac{Du}{Dt}$ : | 1 <sup>re</sup> expérience ..... | 0,62                                                            | 0,53       |
|                   | 2 <sup>e</sup> expérience .....  | 0,59                                                            | 0,61       |

ventriculaires doit également intervenir. Mais là encore il conviendra de ne pas se baser sur la valeur absolue de l'amplitude car tous les cœurs n'ont pas la même amplitude initiale. Il sera donc indispensable à nouveau d'établir un rapport, celui de l'amplitude initiale à l'amplitude maxima,  $\frac{Ai}{Am}$ . Cette fois, plus la valeur du rapport sera faible et plus le médicament sera actif.

C'est en tenant compte de ces deux facteurs d'appréciations que nous avons pu traduire plus exactement la réalité que par des impressions générales, sans toutefois attribuer aux chiffres trouvés une signification trop absolue.

Les résultats trouvés sont consignés dans le tableau VII.

De ce tableau il ressort que pour les rapports des amplitudes, l'extrait alcool 70° est nettement supérieur. Pour l'autre rapport, l'extrait alcool 30° semble avoir une action un peu plus favorable, mais la différence est faible.

*En résumé* : Nous retiendrons que, sur le cœur isolé de lapin, les extraits étudiés ont une *action tonocardiaque très nette*. Toutefois, *les extraits de feuilles stabilisées de Nerium Oleander alcool 70° sont un peu plus intéressants que les extraits préparés avec de l'alcool à 30°* car l'action tonocardiaque est rapide et atteint une forte intensité ; d'autre part, la phase utile se maintient un temps suffisamment long.

## 2) Cœur isolé de grenouille.

PRINCIPE. — La méthode consiste à introduire une canule dans l'aorte du cœur isolé ; on peut ainsi après lavage du cœur avec un liquide nourricier approprié, faire agir différents produits qui arrivent au contact de la paroi interne du cœur, celui-ci ayant conservé ses contractions normales. Les variations de rythme et d'amplitude permettent d'étudier l'action des produits essayés.

TECHNIQUE. — 1) On choisit de préférence une grenouille d'un poids voisin de 50 à 60 g. On sectionne la tête avec des ciseaux (un peu en arrière des yeux).

2) On détruit la moelle en introduisant une aiguille montée dans le canal rachidien, la pénétration doit se faire sans effort jusqu'à la butée de la pointe à l'extrémité du canal. On fait alors pivoter l'animal autour de l'aiguille de façon à s'assurer d'une destruction complète de la moelle. Après avoir retiré l'aiguille on vérifie également l'abolition de tout réflexe en pinçant une des pattes.

3) On fixe la grenouille sur le dos, sur une planchette de

liège, à l'aide d'épingles piquées à l'extrémité des quatre membres étendus. On pince la peau vers la pointe du plastron sternal, sur la ligne médiane du thorax, et on fait une incision longitudinale. On sectionne les clavicules à peu près dans leur milieu, à l'aide de ciseaux fins et on détache le plastron sternal : pour cela on découpe sur son pourtour avec précaution, en maintenant les ciseaux horizontalement pour éviter toute lésion des organes sous-jacents et des vaisseaux. En soulevant on voit le cœur protégé par son péricarde : on incise délicatement ce dernier.

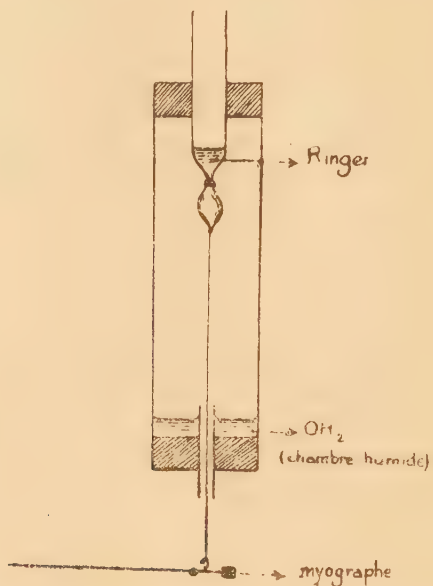


FIG. 6. — Schéma de l'appareil utilisé pour l'enregistrement des mouvements du cœur isolé de grenouille.

On repère très facilement les deux branches de l'aorte. On passe un fil sous chacune des deux branches. On soulève le cœur, on coupe le frénulum et on passe un fil sous le bloc veineux (ne pas craindre d'aller assez profondément pour être certain de bien isoler tout le bloc veineux).

On fait une petite incision dans l'aorte gauche et on introduit la canule en poussant au-delà du bulbe aortique jusqu'au

ventricule (on profite d'une systole pour pousser doucement la canule vers le milieu du ventricule avec un mouvement de reptation). On ligature.

On introduit un peu de Ringer dans la canule ; on emploie le sérum de Locke-Ringer ci-dessous dont la formule est adaptée à la grenouille :

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| Chlorure de sodium .....    | 6 g. 5                |
| Chlorure de potassium ..... | 0 g. 14               |
| Chlorure de calcium.....    | 0 g. 12               |
| Bicarbonate de sodium.....  | 0 g. 20               |
| Eau distillée q.s.p. ....   | 1.000 cm <sup>3</sup> |

On ligature toutes les branches aortiques et veineuses, et on sectionne au-delà des ligatures pour détacher le cœur.

On lave avec le Ringer en aspirant chaque fois le liquide avec une pipette jusqu'à ce que le cœur soit décoloré.

On attache un morceau de fil assez long à l'extrémité du ventricule. On installe alors la canule dans une chambre humide et on relie le fil à un myographe, tel le myographe de GAUTRELET. Le schéma de l'appareillage est indiqué ci-contre (fig. 6).

On pourra faire agir successivement plusieurs produits sur le même cœur, mais on aura soin de faire 5 à 6 lavages entre chaque essai.

#### RÉSULTATS.

1) *Extrait alcool 30°*. — Nous avons expérimenté l'extrait à des dilutions de plus en plus faibles dans du sérum de Locke-Ringer. Pour chaque expérience, nous avons introduit 0 cm<sup>3</sup> 5 de la dilution dans la canule à la place du sérum de Locke-Ringer aspiré au préalable.

Les résultats obtenus sont les suivants :

- 1) La dilution au 1/500<sup>e</sup> provoque une diminution de l'amplitude et l'arrêt.
- 2) La dilution au 1/1.000<sup>e</sup> provoque un ralentissement du rythme puis l'arrêt.
- 3) La dilution au 1/2.000<sup>e</sup> (graphique V) provoque une augmentation de l'amplitude.

- 4) La dilution au  $1/5.000^e$  provoque également une augmentation de l'amplitude.
- 5) La dilution au  $1/10.000^e$  ne provoque plus qu'une légère augmentation de l'amplitude.

Comme on le voit, les dilutions au  $1/500^e$  et au  $1/1.000^e$  sont trop concentrées en extrait pour le cœur de grenouille, puisqu'elles entraînent, soit l'arrêt, soit la diminution de l'amplitude.

Les dilutions au  $1/2.000^e$  et au  $1/5.000^e$  permettent de constater l'action tonocardiaque de l'extrait sur le cœur isolé de grenouille ; le cœur utilise mieux son travail musculaire, cependant on n'observe pas d'accélération du rythme.

Les dilutions au  $1/10.000^e$  commencent à être trop faibles pour donner une action d'intensité suffisante.

Comme nous l'avons signalé plus haut, le cœur doit être lavé très soigneusement entre chaque essai. En effet, s'il reste une petite quantité de toxique au contact du cœur, les doses que l'on fera agir par la suite s'additionneront et la réponse sera faussée.

2) *Extrait alcool 70°*. — Les dilutions au  $1/2.000^e$  et au  $1/5.000^e$  (graphique VI) donnent, comme pour l'extrait alcool 30°, une augmentation de l'amplitude. Nous avons noté une seule fois le rythme plus rapide après l'injection, mais nous n'avons jamais retrouvé ce phénomène par la suite. Il est intéressant de remarquer la différence de l'action du *Nerium* avec celle de la Digitale ; en effet, cette dernière provoque de la bradycardie, alors qu'ici on n'observe pas d'action chronotrope négative, du moins dans la phase utile, seule l'augmentation d'amplitude des contractions est commune entre le *Nerium* et les drogues du groupe digitalique.

*En résumé : Comme pour le cœur isolé de lapin, les extraits de Nerium provoquent, à dose convenable, une augmentation de l'amplitude des battements cardiaques. On peut donc, de toute évidence, ranger le Nerium dans la classe des tonicardiaques.*

### 3) Cœur isolé d'escargot.

Le principe de cette technique est le suivant : le ventricule convenablement isolé est ligaturé à ses deux extrémités et on enregistre ses contractions grâce à un dispositif approprié.

TECHNIQUE. — L'escargot étant maintenu entre les mors d'une pince plate, on brise la coquille par un choc modéré sur le premier tour de spire. A l'aide d'une pince on enlève les fragments de coquille en faisant attention de ne pas déchirer le manteau pour éviter toute hémorragie. On agrandit l'orifice à l'aide de la pince. On voit alors battre le cœur sous le péricarde, juste à côté d'une partie jaunâtre, l'organe de BOJANUS, qui sert de rein à l'animal.

Avec des ciseaux fins, on pratique une incision en boutonnière dans le péricarde que l'on a délicatement pincé ; l'incision est prolongée d'une part jusqu'à la pointe du ventricule et la naissance de l'aorte, d'autre part jusqu'à la jonction de l'oreillette et de la veine pulmonaire ; les battements cardiaques font généralement saillir le cœur en dehors de l'ouverture péricardique : l'oreillette a une teinte translucide, alors que le ventricule est blanc plus opaque.

On observe nettement la systole de l'oreillette suivie de celle du ventricule.

On glisse deux fils sous le cœur, l'un sous l'aorte, l'autre sous le sillon auriculo-ventriculaire, pour empêcher l'arrivée de l'hémolymphé dans le ventricule qui peut ainsi être prélevé vide de liquide, précaution essentielle pour obtenir un bon automatisme. On ligature ensuite l'aorte. On peut alors isoler le ventricule ; pour cela on le soulève légèrement à l'aide des fils des ligatures et on sectionne au-delà de celles-ci en s'aidant des fils, on porte le ventricule dans un verre de montre contenant du liquide nourricier adapté à l'escargot.

La composition de ce sérum nutritif est la suivante :

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| Chlorure de sodium .....    | 6 g. 5                |
| Chlorure de potassium ..... | 0 g. 14               |
| Chlorure de calcium.....    | 0 g. 12               |
| Bicarbonate de sodium ..... | 0 g. 20               |
| Phosphate monosodique ..... | 0 g. 01               |
| Eau distillée .....         | 1.000 cm <sup>3</sup> |

Ce sérum ne diffère du Locke-Ringer adapté à la grenouille que par la présence de phosphate monosodique.

On fixe alors le cœur à un myographe de GAUTRELET. On l'immerge dans une éprouvette contenant 100 cm<sup>3</sup> de sérum de Locke-Ringer et on enregistre les contractions à la température du laboratoire.

Pour faire agir les extraits, on verse la quantité voulue dans les 100 cm<sup>3</sup> de Locke-Ringer.

RÉSULTATS. — Nous souvenant de l'action de l'ouabaïne sur le cœur isolé d'escargot, nous avons essayé de déterminer l'action du *Nerium* sur cet organe. L'ouabaïne agit surtout sur la fibre myocardique : « elle augmente l'amplitude des contractions ventriculaires et, plus nettement que tous les autres digitaliques, augmente le tonus du cœur comme le montre l'élévation au-dessus de la normale du tracé des contractions cardiaques » [14].

Nous avons expérimenté des extraits de *Nerium* alcool 30° et alcool 70° à la dilution de 1/10<sup>e</sup> dans du Locke-Ringer. Les diverses doses essayées ont été 0 cm<sup>3</sup> 3, 0 cm<sup>3</sup> 6 et 0 cm<sup>3</sup> 9 ; elles n'ont pas provoqué de modifications appréciables du rythme et de l'amplitude des battements cardiaques. On a seulement constaté l'arrêt des mouvements à la suite de 0 cm<sup>3</sup> 9 et sans modification du tonus.

Le cœur d'escargot est-il très fidèle pour traduire les effets de ces drogues, ou n'a-t-on réellement ici aucune action ? Il serait intéressant de faire un grand nombre d'expériences pour pouvoir se prononcer. *Il est possible également que l'action cardiaque du Nerium se fasse uniquement par l'intermédiaire du système autonome ou encore par celle du système nerveux extrinsèque et qu'il n'y ait pas à proprement parler d'effet direct sur la fibre myocardique.*

\* \* \*

*A la suite des expériences effectuées avec nos extraits de Nerium pour étudier leur action cardiaque, nous pouvons affirmer que celle-ci est très nette. L'extrait alcool 30° semble exercer une action plus complète d'après les expériences sur le*

cœur « *in situ* » de chien. Cependant sur le cœur isolé de lapin c'est l'extrait alcool 70° qui se révèle légèrement plus actif.

D'après les expériences sur le cœur isolé de grenouille, l'action tonicardiaque est aussi très nette.

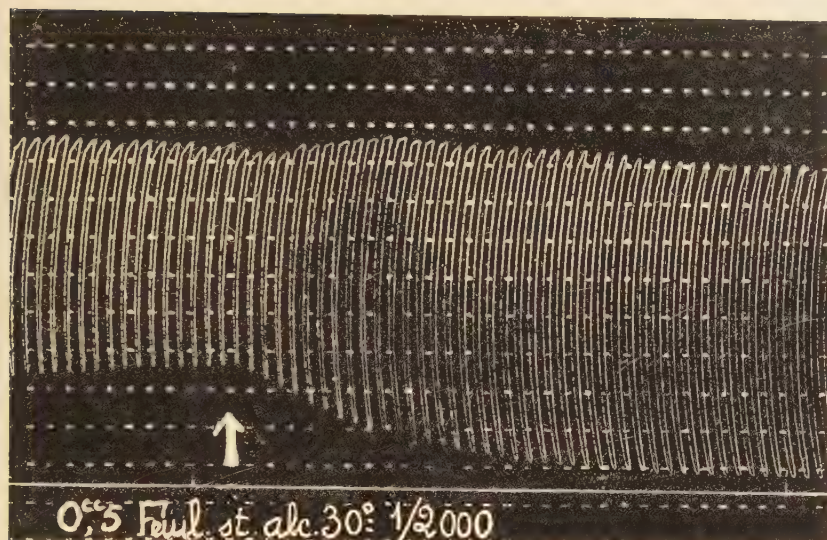
Quant à l'action nulle sur le cœur isolé d'escargot, il est possible que ce fait permette par la suite de comprendre le mode d'action du Nerium.

Un problème s'est posé à nous, la conservation de l'activité des poudres ; il nous a semblé en effet que cette forme pharmaceutique perdait en partie son activité avec le temps. Le fait serait intéressant à vérifier, non seulement avec les poudres, mais également avec les extraits.

---



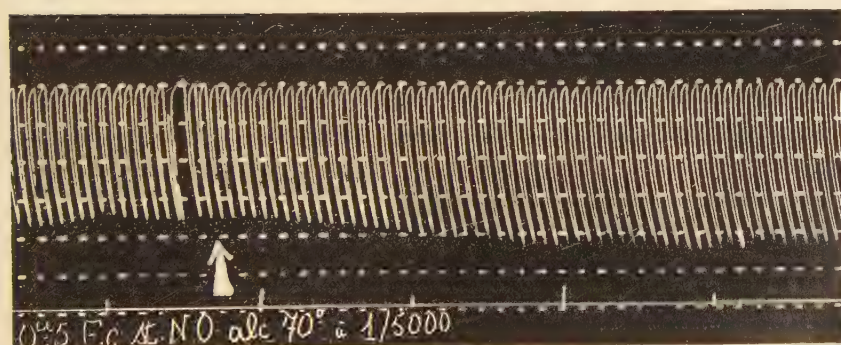
Cœur isolé de grenouille.



GRAPHIQUE V

Extrait de feuilles stabilisées, *Nerium Oleander* (alcool 30°).

Action de 0 cm<sup>3</sup> 5 d'une dilution à 1/2.000<sup>e</sup>.



GRAPHIQUE VI

Extrait de feuilles stabilisées, *Nerium Oleander* (alcool 70°).

Action de 0 cm<sup>3</sup> 5 d'une dilution à 1/5.000<sup>e</sup>.



## TROISIÈME PARTIE

---

### ACTION SUR LES AUTRES ORGANES

---

#### CHAPITRE PREMIER

---

#### ACTION SUR L'APPAREIL RESPIRATOIRE

A plusieurs reprises au cours des expériences précédentes, nous avons noté que les animaux, un certain temps après le début de l'action des extraits, faisaient des efforts pour respirer, et qu'à la mort le sang était noirâtre ; il était donc intéressant d'enregistrer les mouvements respiratoires au cours d'une intoxication par le *Nerium*. Nous avons opéré par perfusion d'une solution d'extrait, ce qui nous a permis de suivre l'action au fur et à mesure de l'augmentation de la dose injectée.

Le principe de l'enregistrement est le suivant : lorsque la cage thoracique de l'animal est gonflée par l'inspiration d'air, elle appuie sur la membrane de caoutchouc d'un tambour et les variations sont transmises à un tambour inscripteur.

TECHNIQUE. — Nous avons utilisé comme appareil enregistreur des variations de la cage thoracique, le cardiographe de MAREY.

On fixe solidement l'appareil, grâce à des sangles, sur la cage thoracique du chien à l'endroit où l'on observe l'amplitude respiratoire maximale, c'est-à-dire en général à la base de la cage thoracique. D'ailleurs, si l'on place cet appareil trop haut, on est gêné dans l'enregistrement par les battements cardiaques.

On aura soin cependant de ne pas trop serrer l'appareil sur l'animal, ce qui empêcherait la transmission des mouvements.

Les deux capsules métalliques sont reliées par un caoutchouc à un tube en Y qui sert de relais ; lui-même est relié à un tambour inscripteur.

## RÉSULTATS.

### 1) *Extrait alcool 30°.*

On opère sur un chien de 7 kg 200, chloralosé à 0 g. 12 p. kg. On injecte par la veine fémorale une solution d'extrait dans du sérum physiologique à la dose de 0 g. 86 %.

Très vite, on observe une augmentation de l'amplitude. Le rythme, lui, devient irrégulier et de plus en plus lent.

On peut expliquer ce phénomène de la façon suivante : il se produit vraisemblablement une asphyxie par augmentation du taux de gaz carbonique dans le sang (on note d'ailleurs, à propos de diverses expériences, un noircissement du sang). L'animal cherche alors à réagir à l'asphyxie : son cœur bat plus vite et avec une amplitude accrue, ce qui se traduit par des pulsations plus amples et plus rapides de la pression carotidienne, faciles à observer sur la courbe. C'est le phénomène réflexe habituel.

D'autres explications sont également plausibles, mais moins vraisemblables cependant si l'on examine l'ensemble des résultats des expériences effectuées : on pourrait songer à un ralentissement par action bulbaire ou par action cardiaque

directe. Il sera intéressant de vérifier à la suite d'expériences ultérieures quelle est celle de ces hypothèses qui est exacte.

Le rythme reprend peu à peu son allure normale pour s'accélérer de plus en plus. Le chien halète et donne encore ici une impression d'asphyxie intense jusqu'à la mort qui survient avec une dose de  $36\text{ cm}^3$  8 de dilution en 49 minutes, soit 0 g. 045 d'extrait p. kg ; le cœur est d'ailleurs rouge foncé. Comme nous l'avons déjà indiqué au cours de l'étude des intoxications par le *Nerium*, nous devons rapprocher cette impression d'asphyxie peu avant la mort de l'animal, avec les phénomènes analogues provoqués par la Digitale.

Tant que l'on injecte une dose faible d'extrait, et c'est là le fait le plus intéressant, le rythme respiratoire se ralentit et les inspirations et les expirations sont plus profondes.

## 2) *Extrait alcool 70°.*

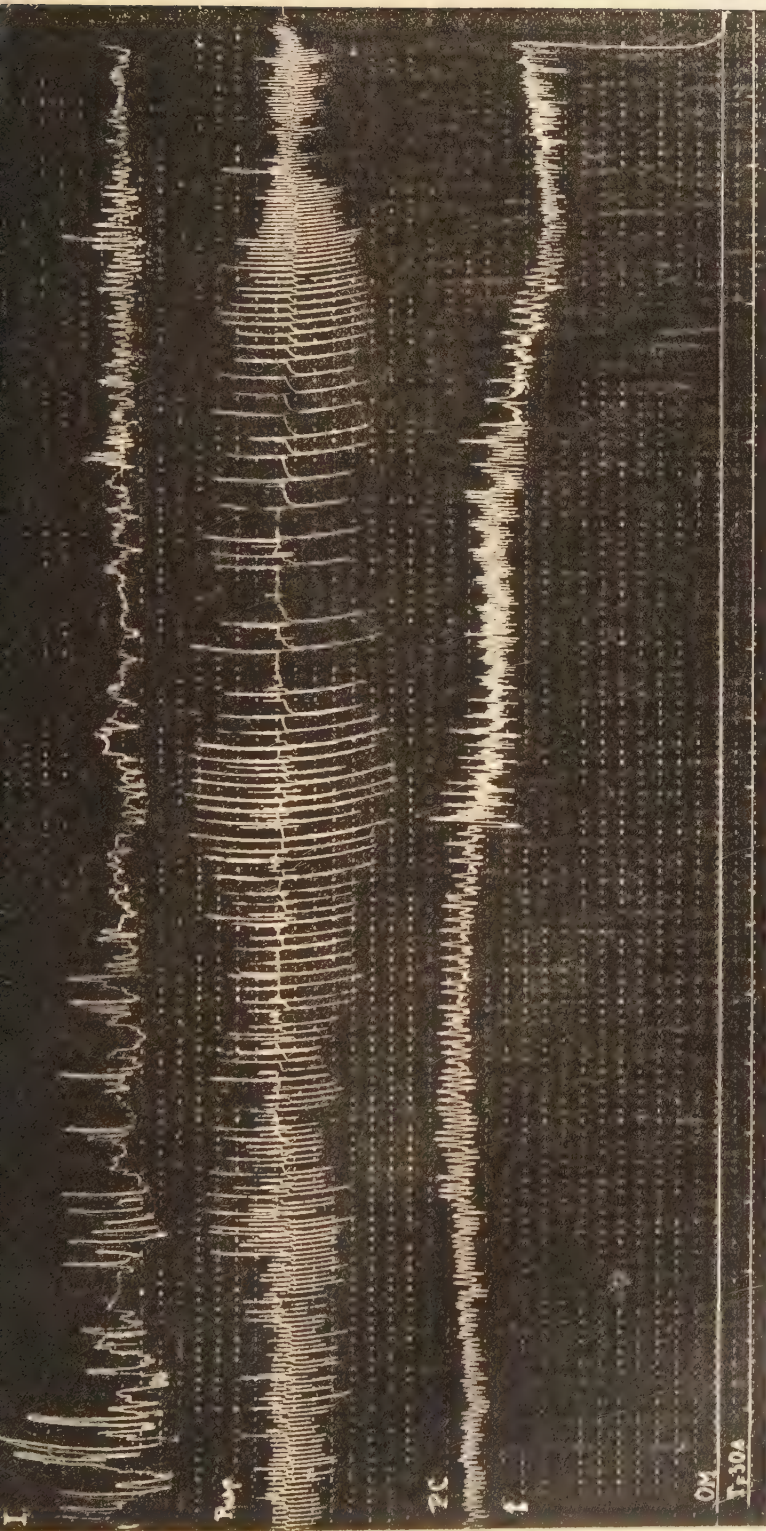
On opère sur un chien de 7 kilog, chloralosé à 0 g. 12 p. kg, dans la veine fémorale duquel on perfuse un extrait dilué dans du sérum physiologique à la dose de 0 g. 95 %. Comme pour toutes les perfusions sur le chien, on injecte à la vitesse de  $1\text{ cm}^3$  par minute. On enregistre, ici encore, simultanément la pression carotidienne et les mouvements de l'intestin « in situ ».

On observe très vite un ralentissement de plus en plus marqué du rythme, alors que l'amplitude des mouvements respiratoires augmente. Puis la respiration redevient normale, mais l'injection de *Nerium* se poursuivant, le rythme s'accélère, la respiration devient haletante jusqu'à la mort qui survient quand l'animal a reçu  $21\text{ cm}^3$  de la solution en 21 minutes, soit 28 mg. 5 d'extrait p. kg d'animal (graphique VII).

On observe donc avec l'extrait alcool 70° un ralentissement du rythme respiratoire avec augmentation de l'amplitude.

Que ce soit avec l'extrait alcool 30° ou avec l'extrait alcool 70°, on a donc tout d'abord, avec de faibles doses, un *ralentissement du rythme respiratoire et une respiration plus profonde*. Quand la dose d'extrait croît, le rythme devient haletant jusqu'à la mort de l'animal.





# GRAPHIQUE VII

Extrait de feuilles stabilisées, *Nerium Oleander* (alcool 70°). Action de 28 mg. 5 p. kg par perfusion.  
*De haut en bas* : 1°) Inscription : Mouvements de l'intestin.

2°) : Mouvements respiratoires.

3°) : Pression carotidienne.

4°) : Zéro manométrique.

5°) : Temps en 30 ''.

*Tracé réduit au 1/2.*



## CHAPITRE DEUXIÈME

---

### ACTION SUR LE TUBE DIGESTIF

Après avoir examiné l'action des extraits de *Nerium* sur l'appareil circulatoire puis sur l'appareil respiratoire, nous avons essayé de connaître l'action sur le tube digestif et, en particulier, sur l'intestin. Pour cela, nous nous sommes adressée à deux techniques, l'une sur l'animal vivant, l'autre sur l'organe isolé, ce qui permet dans ce dernier cas d'opérer sur une musculature privée de sa vascularisation et de son innervation normales.

#### a) Intestin « in situ ».

Là encore, c'est sur le chien que nous avons opéré. Nous rappellerons le principe de la méthode : à l'intérieur de l'intestin on introduit une poire en caoutchouc remplie de liquide ; par cet artifice, il est possible de transmettre à un tambour inscripteur et d'enregistrer les mouvements péristaltiques. En effet, les contractions provoquent un déplacement du niveau du liquide dans le tube et font osciller la membrane de caoutchouc du tambour : un stylet en traduit les variations.

TECHNIQUE. — Après avoir anesthésié le chien au chloralose,

on ouvre la paroi abdominale par laparatomie. On isole une portion de l'intestin dans la région du jéjunum et on pratique une fente longitudinale à travers la couche externe de l'intestin. On glisse le passe-fil entre la musculuse et la muqueuse et on ligature quelques centimètres plus bas. On pratique alors une deuxième ouverture, cette fois à travers toute l'épaisseur de la paroi, et on introduit dans la lumière de l'intestin la poire en caoutchouc, en l'occurrence un doigt de gant souple fixé sur un long caoutchouc. Le tube est dirigé dans le sens oral-aboral et il est enfoncé d'environ 20 cm. ; on ligature l'intestin sur le caoutchouc au niveau de l'ouverture ; on introduit de l'eau dans toute la tubulure de façon à rendre turgescente la poire en caoutchouc. Pour que celle-ci ne subisse pas d'autres compressions que celles provoquées par le péristaltisme intestinal, on entoure la partie de l'intestin dans laquelle elle se trouve, d'un ressort métallique, suivant le procédé indiqué par Mlle VIGO [16], dans sa thèse de doctorat en pharmacie.

On adapte l'extrémité du caoutchouc à la plus longue branche d'un tube de verre en U, maintenu verticalement et contenant de l'eau : les oscillations du niveau de l'eau traduisent le péristaltisme intestinal. Par l'intermédiaire d'un tube de caoutchouc adapté à l'autre branche du tube en U, ces oscillations sont retransmises à un tambour inscripteur.

## RÉSULTATS.

### 1) *Extrait alcool 30°.*

On opère sur le même chien de 7 kg 200 qui nous a servi à enregistrer les mouvements de la respiration ; nous avons enregistré en même temps les mouvements de l'intestin « in situ ». Nous rappelons que l'extrait a été injecté par perfusion dans la fémorale.

Après un péristaltisme initial assez intense, on note bientôt une diminution des contractions intestinales. Ceci semble en opposition avec un fait observé parfois chez les animaux au cours d'intoxications : catarrhe intestinal et péristaltisme assez

marqués à la suite d'injection d'extrait de *Nerium*. Il est vrai que nous ne sommes nullement placés dans les mêmes conditions.

Les contractions semblent reprendre quelque peu vers la fin de l'expérience, mais ici l'animal faisant des efforts pour respirer, nous avons été très gênée pour l'inscription des mouvements du péristaltisme intestinal.

## 2) *Extrait alcool 70°.*

Pour expérimenter cet extrait, nous avons opéré sur le même chien mâle de 7 kilog qui nous a servi pour l'étude de l'action sur l'appareil respiratoire. Nous rappelons, en effet, que sur cet animal qui recevait la solution d'extrait par perfusion, nous avons enregistré simultanément la pression carotidienne, la respiration et les mouvements de l'intestin « in situ ».

Initialement, l'intestin présente un très fort péristaltisme, mais au fur et à mesure de l'injection, le péristaltisme diminue peu à peu ; il est presque nul au moment où la respiration est elle-même très ralentie. L'animal est en quelque sorte en « vie ralentie ». Mais bientôt il lutte, son cœur bat plus vite et avec une amplitude renforcée : l'intestin reprend un péristaltisme plus accusé, bien qu'encore faible ; ces mouvements persisteront d'ailleurs jusqu'à la mort et même se continueront quelque temps encore.

On a donc avec cet extrait une diminution des mouvements de l'intestin « in situ » chez le chien.

*En résumé* : Quel que soit l'extrait étudié, l'action est tout à fait analogue : diminution du péristaltisme intestinal avec faible reprise des contractions peu avant la mort du chien.

## b) *Intestin isolé.*

Poursuivant nos recherches avec MM. GIROUX et HOARAU [18], sur l'action des feuilles stabilisées de *Nerium* sur le tube digestif, nous avons expérimenté ces extraits sur l'intestin isolé de lapin, cherchant la dose nécessaire pour provoquer

l'arrêt des mouvements pendulaires, espérant que, là encore, cette méthode pourrait nous renseigner sur l'activité réciproque des deux extraits que nous utilisons.

Nous ne reviendrons pas sur la technique de la méthode de l'intestin isolé maintes fois décrite dans les travaux du laboratoire. Rappelons simplement que l'on enregistre, suivant les indications données par MAGNUS (1904) [17], les mouvements pendulaires d'une anse intestinale de lapin montée au myographe de GAUTRELET et baignant dans un liquide nourricier, tel le liquide de Tyrode. Le stylet enregistreur frotte sur un cylindre noirci au noir de fumée, et l'on peut ainsi suivre facilement les variations provoquées par le produit à essayer.

RÉSULTATS. — Il nous a tout d'abord fallu tâtonner pour savoir quelle était la dose qui provoquait l'arrêt des contractions.

La dose de  $0\text{ cm}^3 5$  d'extrait pur (alcool  $30^\circ$ ) provoque un arrêt très rapide avec forte hausse de tonus immédiate.

La dose de  $0\text{ cm}^3 2$  de ce même extrait arrête encore très vite les contractions.

Nous décidons alors de diluer cet extrait au  $1/4$  pour essayer d'obtenir un arrêt moins rapide mais cependant total. Il nous a fallu employer  $0\text{ cm}^3 4$  de cet extrait alcool  $30^\circ$  dilué au  $1/4$  pour obtenir l'arrêt voulu.

Les doses légèrement plus faibles ( $0\text{ cm}^3 3$ ,  $0\text{ cm}^3 2$  et  $0\text{ cm}^3 1$ ) donnent toujours la hausse de tonus, mais plus progressive, et l'on n'obtient pas l'arrêt complet des mouvements.

Des doses bien plus faibles, soit  $0\text{ cm}^3 2$  d'extrait alcool  $30^\circ$  dilué au  $1/50^\circ$ , provoquent une hausse progressive de tonus avec augmentation assez marquée de l'amplitude.

Dans ces conditions, avec l'extrait alcool  $30^\circ$  la plus petite dose qui provoque un arrêt complet des mouvements pendulaires de l'intestin isolé de lapin est de  $0\text{ cm}^3 4$  d'extrait dilué au  $1/4$ . Avec cette dose l'arrêt est obtenu en 3 à 4 minutes.

A la suite de recherches analogues, il nous a fallu  $0\text{ cm}^3 3$

d'extrait alcool 70° dilué au 1/4 pour obtenir l'arrêt des contractions dans le même temps.

Bien entendu, les dilutions d'extraits étaient faites dans les alcools de degrés correspondants. Si on diluait avec de l'eau ou un alcool de degré différent, on pourrait avoir une précipitation préalable de certains principes des extraits, ce qui pourrait nuire à l'heure actuelle.

Des expériences parallèles ont été menées avec l'alcool à 70° pour voir si l'alcool lui-même ne provoquait pas l'arrêt des mouvements aux doses correspondantes : à ces doses, l'action de l'alcool est négligeable.

Comme on le voit, les extraits de *Nerium* sont extraordinairement toxiques, puisque quelques 3 ou 4/10<sup>e</sup> de cm<sup>3</sup> d'extrait dilué au 1/4 suffisent pour arrêter les mouvements de la portion d'intestin baignant dans les 100 cm<sup>3</sup> de liquide de Tyrode.

Un autre fait important et qui doit être retenu, est le suivant : l'intestin, sous l'action des extraits de *Nerium*, s'arrête toujours en contracture, ce qui provoque une forte hausse de tonus. Cette action est à rapprocher de celle d'un parasymphathicomimétique, tel la pilocarpine.

Si l'on se rappelle quels sont les effets des drogues du groupe digitalique, telles Digitale et Strophantus, on remarquera leur analogie ici encore avec le *Nerium*. En effet, ils agissent bien sur le muscle cardiaque lui-même, mais aussi sur le pneumogastrique ou vague. Le *Nerium* a-t-il lui aussi un effet parasymphathicomimétique sur l'intestin isolé ? C'est ce que nous avons essayé de savoir.

Nous avons tout d'abord comparé sur l'intestin isolé l'action du *Nerium* avec celle d'un parasymphathicomimétique-type, tel la pilocarpine. Nous avons essayé pour ces deux drogues l'action de faibles doses, puis de fortes doses.

a) *Faibles doses* : 0 cm<sup>3</sup> 1 d'extrait alcool 70° dilué au 1/50<sup>e</sup> exerce le même effet que 0 cm<sup>3</sup> 03 d'une solution de nitrate de pilocarpine à 0 g. 1 %, soit une élévation progressive de tonus avec augmentation de l'amplitude des mouvements pendulaires (graphiques VIII et IX).

b) *Fortes doses* : 0 cm<sup>3</sup> 25 d'extrait alcool 70° dilué au 1/4 agissent comme 1 mg. de pilocarpine (graphiques X et XI).

Désireuse alors de vérifier si nous étions bien en présence d'un effet parasympathicomimétique-type, nous avons cherchée, d'une part à supprimer l'action du *Nerium* par un parasympathicolytique, tel l'*atropine* ; d'autre part, à inverser l'effet du *Nerium* par un sympathicomimétique, tel l'*adrénaline* ; toutes ces expériences ont été effectuées avec l'extrait alcool 70°.

On sait, tout d'abord, que si l'on fait agir un parasympathicolytique, tel l'*atropine*, le parasympathique ayant été « paralysé », l'action de la pilocarpine ne peut plus se faire sentir.

Après avoir fait agir 0 cm<sup>3</sup> 5 d'une solution de sulfate d'*atropine* à 0 g. 5 %, l'addition au liquide de Tyrode de 0 cm<sup>3</sup> 05 de solution de chlorhydrate de pilocarpine à 0 g. 1 % est sans action ; il en est de même si, au lieu de la pilocarpine, on ajoute au liquide 0 cm<sup>3</sup> 2 d'extrait de *Nerium* alcool 70° dilué au 1/4 (graphique XII).

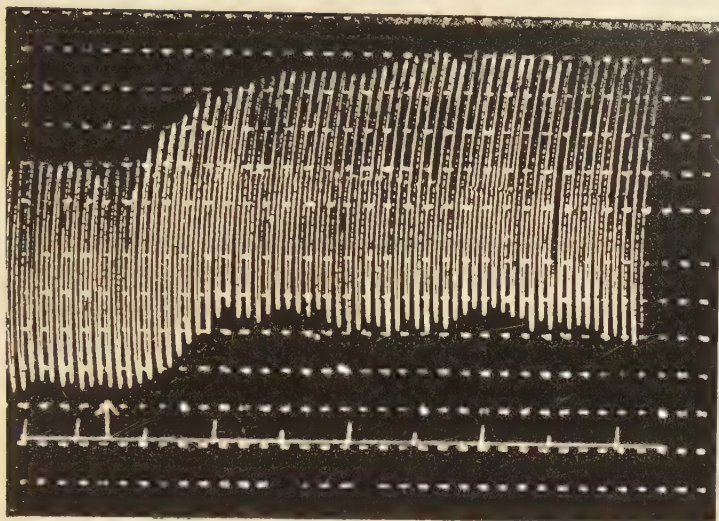
On constate aussi que la même dose de solution de sulfate d'*atropine* (soit 0 cm<sup>3</sup> 5 d'une solution à 0 g. 5 %) annule l'augmentation de tonus provoquée, soit par 0 cm<sup>3</sup> 05 de chlorhydrate de pilocarpine, soit par 0 cm<sup>3</sup> 1 d'extrait de *Nerium* dilué au 1/4 (graphique XIII).

Il faut signaler que nous avons constaté que la quantité d'*atropine* nécessaire pour empêcher les effets excitants de la pilocarpine et du *Nerium* varient quelque peu d'un animal à l'autre et même pour un animal déterminé suivant les fragments d'intestin. Ces faits sont en accord avec ceux observés par STORM VAN LEEUWEN, LE HEUX et VAN DEN BROECK [19], à propos de l'action de la pilocarpine et du *Nerium* sur l'intestin.

D'autre part, nous avons cherché à inverser l'effet du *Nerium* par un sympathicomimétique, tel l'*adrénaline*.

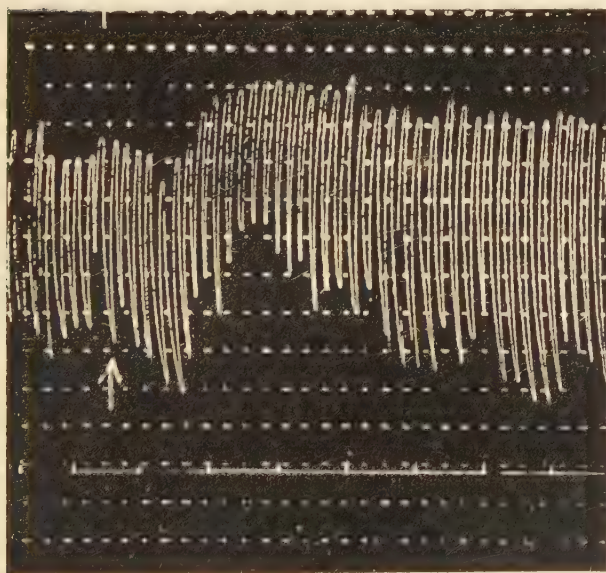
La contracture provoquée par 0 cm<sup>3</sup> 1 d'une solution d'extrait alcool 70° dilué au 1/20<sup>e</sup> est abolie par 0 cm<sup>3</sup> 5 d'une solution d'*adrénaline* au 1/10.000<sup>e</sup> ; l'intestin subit même une

Intestin isolé



GRAPHIQUE VIII

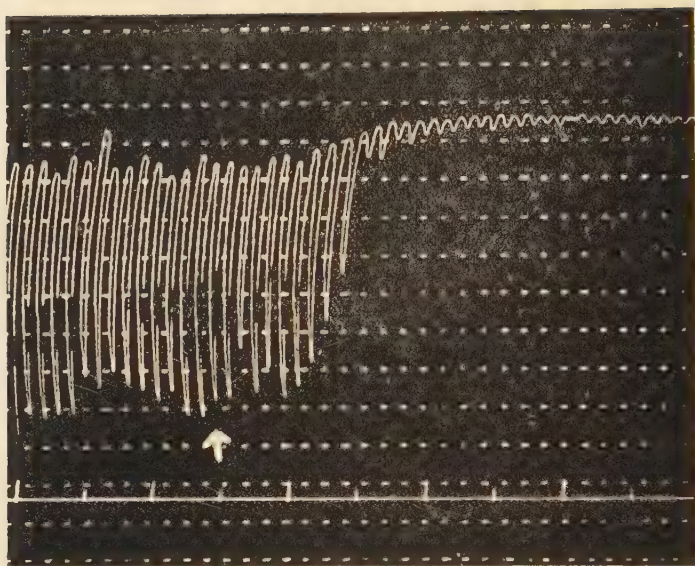
Extrait de feuilles stabilisées (alcool 70°) dilué au 1/50<sup>e</sup>.  
Action de 0 cm<sup>3</sup> 1.



GRAPHIQUE IX

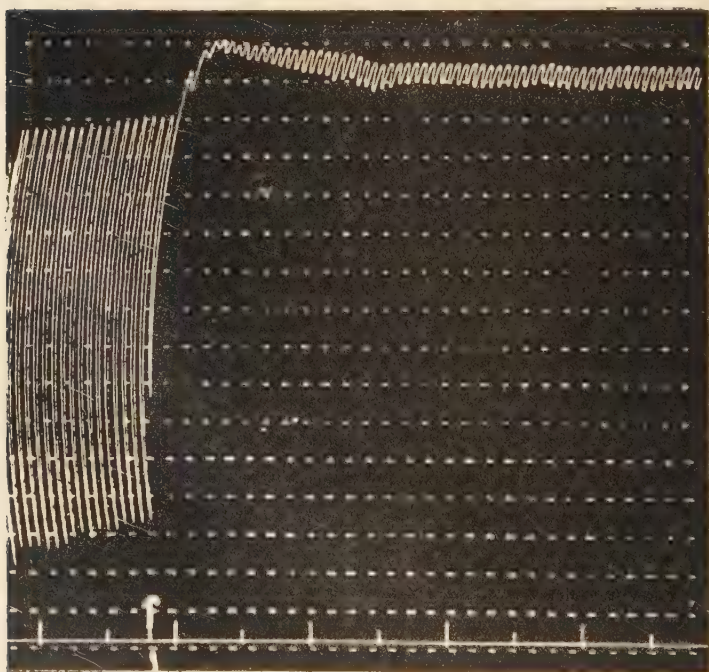
Solution de chlorhydrate de pilocarpine à 0 g. 1 %.  
Action de 0 cm<sup>3</sup> 03.

Intestin isolé



GRAPHIQUE X

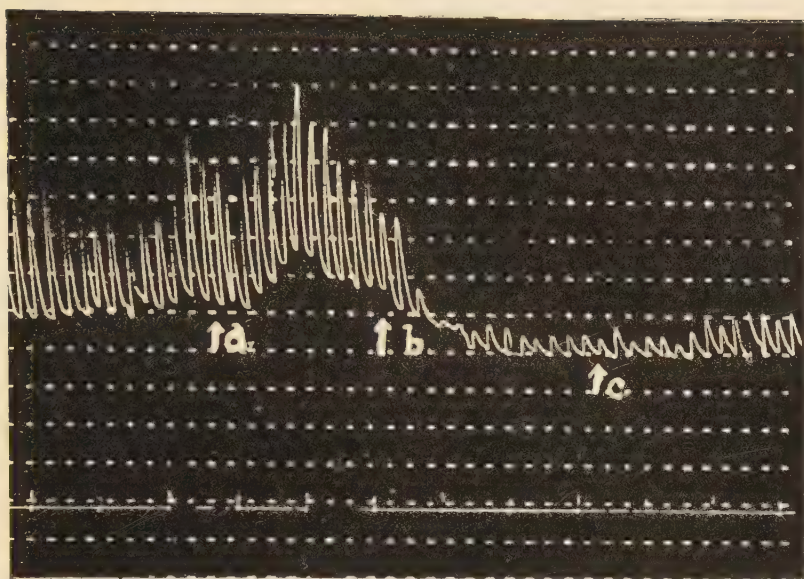
Extrait de feuilles stabilisées (alcool 70°) dilué au 1/4.  
Action de 0 cm<sup>3</sup> 25.



GRAPHIQUE XI

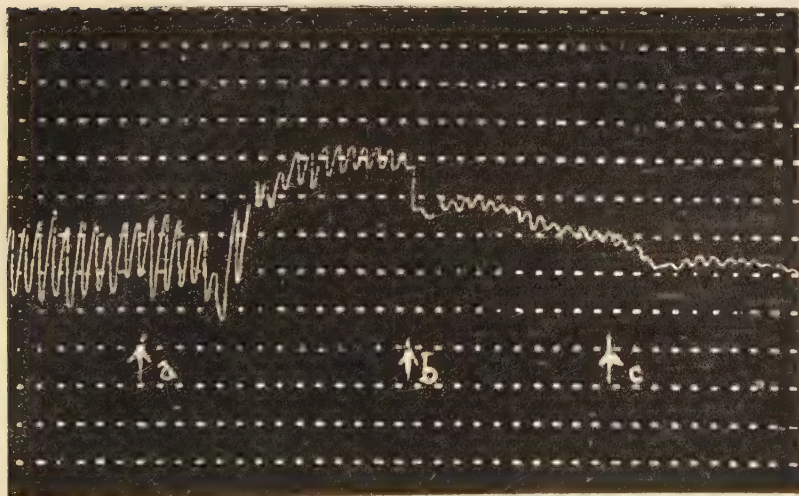
Solution de chlorhydrate de pilocarpine à 0 g. 1 %.  
Action de 1 cm<sup>3</sup>.

# Intestin isolé



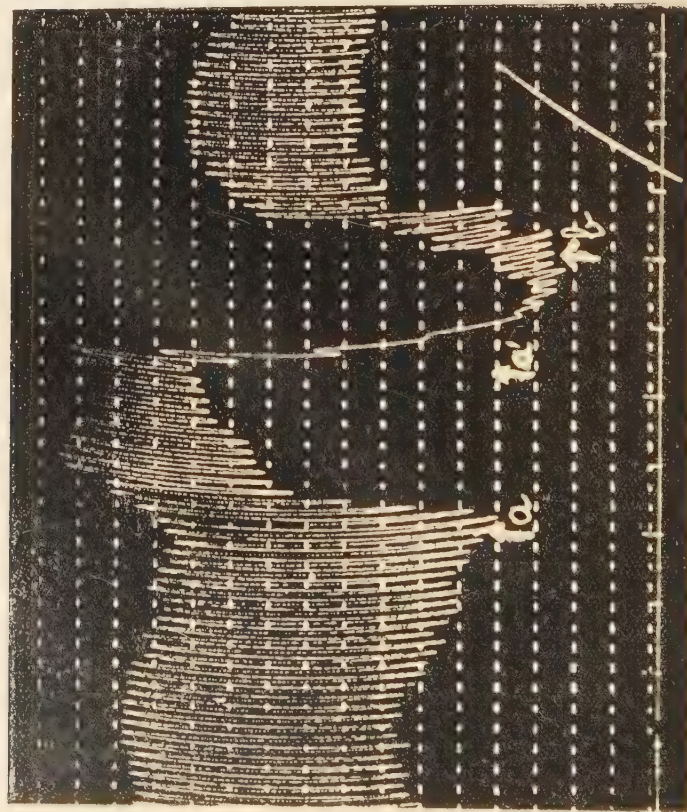
GRAPHIQUE XII

- a) Extrait de feuilles stabilisées (alcool 70°) dilué au 1/4.  
Action de 0 cm<sup>3</sup> 1.
- b) Solution de sulfate d'atropine à 0 g. 5 %.  
Action de 0 cm<sup>3</sup> 5.
- c) Extrait de feuilles stabilisées (alcool 70°) dilué au 1/4.  
Action de 0 cm<sup>3</sup> 2.



GRAPHIQUE XIII

- a) Solution de chlorhydrate de pilocarpine à 0 g. 1 %.  
Action de 0 cm<sup>3</sup> 05.
- b) Solution de sulfate d'atropine à 0 g. 5 %.
- c) Solution de chlorhydrate de pilocarpine à 0 g. 1 %.  
Action de 0 cm<sup>3</sup> 06.



GRAPHIQUE XIV

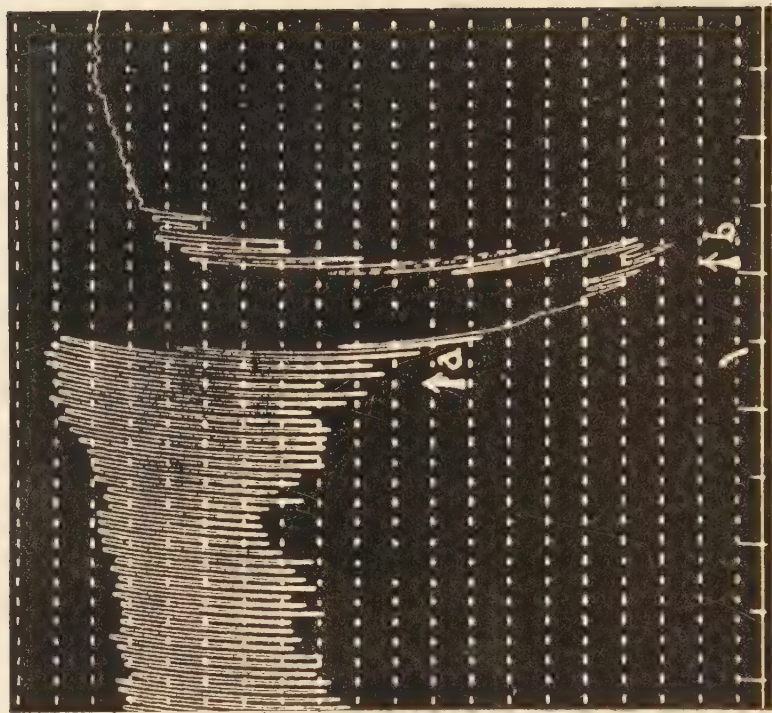
a) Extrait de feuilles stabilisées (alcool 70°), dilué au 1/20°.

Action de 0 cm<sup>3</sup> 1.

a') Solution d'adrénaline au 1/10.000°.

Action de 0 cm<sup>3</sup> 5.

b) Extrait de feuilles stabilisées (alcool 70°), dilué au 1/20°.



GRAPHIQUE XV

a) Solution d'adrénaline au 1/10.000°.

Action de 0 cm<sup>3</sup> 3.

b) Solution de chlorhydrate de pilocarpine à 0 g. 1 %.

chute de tonus marquée. Si à ce moment-là nous faisons agir à nouveau l'extrait (0 cm<sup>3</sup> 2 de la solution au 1/20<sup>e</sup>), les mouvements de l'intestin reprennent avec un tonus normal (graphique XIV).

Nous obtenons des effets analogues avec la pilocarpine, puisque 0 cm<sup>3</sup> 3 d'une solution d'adrénaline au 1/10.000<sup>e</sup> provoquent une chute de tonus que l'on peut vaincre par 0 cm<sup>3</sup> 08 de solution de pilocarpine à 0 g. 1 % (graphique XV).

En définitive, nous pouvons donc affirmer que les extraits de *Nerium* étudiés ont *un effet parasymphaticomimétique* sur l'intestin isolé de lapin.

En effet, *leur action est anihilée par un parasymphaticolytique*, tel l'atropine.

D'autre part, *ils inversent l'action d'un sympathicomimétique pur*, tel l'adrénaline.

L'idée de rapprochement de l'action du *Nerium* avec celle des drogues tonicardiaques du groupe digitalique se précise donc ici une fois de plus.



## CHAPITRE TROISIÈME

---

### ACTION SUR L'UTÉRUS

---

Nous avons enfin étudié l'action de nos extraits sur l'utérus de cobaye.

TECHNIQUE. — Les cobayes choisis sont des femelles vierges de poids moyen. Après avoir saigné l'animal par section des carotides, on fait une laparatomie médiane, et on prélève les deux cornes utérines que l'on conserve dans du coton imbibé de liquide de Tyrode. (La technique détaillée est indiquée dans la thèse de doctorat en Pharmacie de Mlle S. BARRAU [20].)

Une portion de corne utérine est installée à un myographe de GAUTRELET et immergée dans une éprouvette contenant le liquide nourricier oxygéné (technique analogue à celle de l'intestin isolé).

On laisse l'utérus se détendre, puis on ajoute au liquide de Tyrode une quantité connue de liquide à essayer. On enregistre la contraction selon le procédé classique.

RÉSULTATS. — Pour déterminer la dose d'extrait provoquant la contraction de l'utérus dans de bonnes conditions, nous nous sommes inspirée de la technique employée pour le dosage de préparations du lobe postérieur d'hypophyse (Codex, p. 490).

On sait que pour l'hypophyse, parmi différentes doses qui provoquent la contraction, certaines sont trop faibles, d'autres sont trop fortes :

— avec les doses trop faibles, après la contraction l'utérus se détend par paliers provoqués par des contractions successives partielles ;

— avec les doses trop fortes, l'utérus serait fatigué après la contraction, se détendrait à nouveau difficilement, et répondrait mal aux essais suivants.

Nous avons donc déterminé dans une série d'essais la dose qui provoque la contraction submaximale. Dans ces conditions, on peut effectuer plusieurs essais sur la même portion de corne utérine, après lavages soignés : l'utérus se détend régulièrement et conserve sa sensibilité.

Nous avons expérimenté des doses variant entre 0 cm<sup>3</sup> 1 et 0 cm<sup>3</sup> 5 d'extraits alcool 30° et alcool 70° dilués au 1/4. La contraction sub-maximale a été obtenue avec ces deux extraits pour une dose de 0 cm<sup>3</sup> 35 d'extrait dilué au 1/4. (Graphique 16.)

Opérant de même avec une solution étalon de post-hypophyse, nous avons là encore, dans une série d'essais, déterminé la dose qui provoque une contraction submaximale. Cette contraction a été obtenue avec une dose de 0 cm<sup>3</sup> 6 d'un soluté à  $1 \times 10^{-5}$  correspondant à 16 unités internationales ocytociques (Graphique 17.)

Nous voyons donc que 0 cm<sup>3</sup> 35 d'extrait de Laurier-rose dilué au 1/4 ont une activité de 16 unités ocytociques.

Ayant à notre disposition une femelle de cobaye pleine, nous avons voulu voir, à la suite de ces expériences, si le *Nerium* provoquait les contractions utérines « in vivo ».

L'animal reçoit une dose de 50 mg. p. kg. deux fois par jour. Peu de temps après il semble que les contractions utérines soient déclanchées. Mais on ne note pas l'expulsion de fœtus. L'animal meurt avec 350 mg. p. kg. On procède à l'autopsie : un fœtus est encore dans la corne utérine, mais l'autre est déjà fortement engagé dans le vagin.

Il est donc vraisemblable que le *Nerium* ait provoqué quel-



GRAPHIQUE XVI

Extrait de feuilles stabilisées (alcool 70°), dilué au 1/4.  
Action de 0 cm<sup>3</sup> 35.

*Tracé réduit de 1 5<sup>e</sup>.*



GRAPHIQUE XVII

Soluté de post-hypophyse à 1  $\times$  10<sup>-5</sup>.  
Action de 0 cm<sup>3</sup> 6.

*Tracé réduit de 1 5<sup>e</sup>.*



ques contractions utérines. Mais on ne peut donner de résultat précis. Il serait intéressant de reprendre cette étude en détail.

\* \* \*

*Des expériences effectuées sur les différents organes, il ressort que le Nerium aux doses actives utiles :*

- freine le rythme respiratoire tout en renforçant l'amplitude ;*
- diminue le péristaltisme intestinal ;*
- présente une action parasymphicomimétique sur l'intestin isolé de lapin ;*
- semble avoir une légère action sur les contractions utérines chez le vivant ; par contre son action est nette sur l'utérus isolé.*

*Ici encore, l'action des extraits alcool 30° et alcool 70° est sensiblement la même, mais leur toxicité vis-à-vis du chien et de l'intestin isolé de lapin diffère légèrement : une fois de plus l'extrait alcool 70° s'est révélé légèrement plus toxique.*

---



## CONCLUSIONS

---

Ce travail, nous le rappelons, a eu pour but l'étude pharmacodynamique des feuilles stabilisées de Laurier-rose afin de fournir éventuellement au clinicien les renseignements nécessaires en vue de leur usage thérapeutique.

Le degré alcoolique du solvant intervenant dans l'extraction des principes actifs et par voie de conséquence dans l'activité de la drogue, les feuilles de *Nerium Oleander* ont été étudiées sous la forme de deux extraits fluides, l'un préparé avec un alcool faible (alcool 30°), l'autre avec un alcool de degré plus élevé (alcool 70°).

La première partie de notre travail a été consacrée à l'étude expérimentale de la toxicité des extraits. Les faits mis en évidence au cours de ces recherches sont les suivants :

1) Chez le lapin, le cobaye et le rat, les symptômes de l'*intoxication rapide* par une injection massive du médicament, peuvent être rangés en quatre phases : phase préliminaire, phase de torpeur, phase de convulsions et phase d'atonie prémortelle.

Chez la grenouille, les phases de l'intoxication ne sont plus aussi nettes et surtout ne se succèdent pas dans le même ordre.

Parmi tous ces animaux, c'est le cobaye qui nous est apparu comme l'animal de choix lorsqu'on veut déterminer la toxicité, par la méthode de l'injection unique d'un extrait de *Nerium*. A son défaut, on pourra songer à utiliser la grenouille, mais en se rappelant que, dans ce cas, le facteur individuel joue un rôle

important quant à la sensibilité et qu'il est indispensable d'opérer sur un très grand nombre d'animaux.

Au cours de cette étude de la toxicité nous avons été frappée par l'*augmentation constante de la diurèse* chez tous les mammifères mis en expérience et par le fait que les animaux paraissent mourir en état d'*asphyxie*.

La technique de détermination de la dose toxique par perfusion chez le chien s'est révélée pratique et sensible ; elle a de plus l'avantage de renseigner simultanément sur l'activité de l'extrait. C'est dans ce sens, à notre avis, qu'il convient de préciser une méthode de dosage biologique du *Nerium* et de ses préparations.

D'ailleurs nous rappelons que les conférences d'Edimbourg, de Genève et de Francfort ont préconisé, entre autre technique, celle de la perfusion chez le chien pour le dosage biologique de la Digitale, et ces prescriptions ont été suivies par le Codex de 1937.

Que ce soit par injection unique ou par perfusion, en intoxication rapide, les deux extraits étudiés ont une activité à peu près égale, mais l'extrait alcool 70° s'est révélé un peu plus toxique.

2) *L'intoxication lente* a donné des résultats dans le même sens, c'est l'extrait préparé avec de l'alcool à 70° qui a été là encore le plus toxique.

Nous avons observé d'autre part, au cours de ces expériences, chez le lapin et le cobaye, une accumulation du *Nerium* dans l'organisme. Cette accumulation toutefois n'est pas très élevée puisqu'on a pu injecter à certains de nos animaux jusqu'à dix fois la dose mortelle. Proportionnellement d'ailleurs cette accumulation est plus intense lorsqu'on injecte de fortes doses que lorsqu'on injecte des doses faibles. C'est là, à notre avis, une constatation digne d'intérêt, non seulement pour le *Nerium*, mais peut-être même pour tous les digitaliques.

Malgré cette accumulation, on note aussi bien chez le lapin que chez le cobaye, une accoutumance à certains des effets du *Nerium*, en particulier aux manifestations d'origine nerveuse qui

disparaissent au cours de l'intoxication lente pour ne réapparaître qu'à la fin de l'expérience, un peu avant la mort de l'animal.

3) L'examen histologique des organes des animaux intoxiqués, soit rapidement, soit lentement, a révélé que la plupart des organes ne sont pas altérés par le Laurier-rose ; les lésions dégénératives de la fibre cardiaque elle-même paraissent bien être dues à l'alcool et non pas à l'action des principes actifs du *Nerium*. On ne peut attribuer à ceux-ci avec certitude, que des poussées congestives au niveau des reins sans autre modification d'ailleurs du parenchyme, et une hyperplasie spongiocytaire des capsules surrénales, celle-ci surtout nette en intoxication rapide.

4) Les expériences que nous avons entreprises chez le chien par la méthode du « cœur in situ » nous ont permis de confirmer, sur ce point, les observations de MM. ASTRUC, GIROUX et de leurs élèves (1 et 2). De plus, elles nous ont amenée à envisager l'éventualité d'une altération de la poudre de *Nerium* au cours de la conservation.

Si cette hypothèse se trouvait vérifiée, il conviendrait vraisemblablement de conserver la poudre de *Nerium* comme la poudre de Digitale sous le vide ou en atmosphère d'azote. C'est là en tout cas une question qui méritera d'être reprise.

Avec l'extrait alcool 30°, l'action sur l'oreillette et l'action sur le ventricule ont à peu près la même intensité ; par contre, avec l'extrait alcool 70°, l'action auriculaire est plus importante.

5) Nos essais sur le cœur isolé de lapin et de grenouille nous ont révélé une forte augmentation de l'amplitude des contractions cardiaques ; ceci est en faveur de l'intérêt de ce médicament comme tonicardiaque. Nous avons été surprise toutefois de ne pas retrouver cette action sur le ventricule d'es-cargot. Peut-être le *Nerium* agit-il beaucoup plus sur le cœur par l'intermédiaire du système nerveux extrinsèque et du système autonome que par action directe sur la fibre myocardique.

Il est à noter que sur le cœur isolé de lapin l'extrait alcool 70° est un peu plus actif que l'extrait alcool 30°. Sur ce point

les résultats diffèrent donc de ceux obtenus sur le cœur « in situ » de chien.

6) Sur l'appareil respiratoire, les deux extraits provoquent un ralentissement du rythme, et la respiration devient plus profonde. A doses plus élevées le rythme devient plus haletant et à l'autopsie le sang de l'animal est noirâtre.

Les extraits de *Nerium* étudiés diminuent le péristaltisme intestinal chez le chien ; d'autre part ils ont sur l'intestin isolé de lapin un effet parasympathicomimétique. En effet, leur action est anihilée par un parasympathicolitique comme l'atropine et d'autre part ils inversent l'action d'un sympathicomimétique pur comme l'adrénaline.

Enfin, tandis que nous avons constaté une action nette sur l'utérus isolé de cobaye, chez l'animal vivant les effets du *Nerium* sont beaucoup moins probants.

\* \* \*

En définitive, ces recherches pharmacodynamiques sur deux extraits fluides de feuilles stabilisées de Laurier-rose nous ont permis de montrer que l'action de ce végétal sur l'organisme était multiple.

*L'action tonicardiaque* est particulièrement nette aussi bien sur le cœur « in situ » que sur le cœur isolé de lapin et de grenouille.

Simultanément nous avons noté un *effet diurétique* dont il serait intéressant d'entreprendre une étude approfondie.

On observe de plus sous l'influence de *Nerium* un *ralentissement du rythme respiratoire* et une *diminution du péristaltisme intestinal*.

Nos expériences nous ont encore révélé que les extraits étudiés exerçaient sur l'intestin isolé de lapin un *effet parasympathicomimétique* et que de plus ils provoquaient à doses très faibles la *contraction de l'utérus isolé* de cobaye.

Enfin d'une façon générale, *l'extrait alcool 70° s'est révélé plus toxique que l'extrait alcool 30°*, mais si ce dernier a une action utile qui paraît plus intéressante sur le cœur « in situ » de chien, on observe l'effet inverse sur le cœur isolé de lapin.

Ce sera donc en définitive la clinique qui nous dira quel est celui des deux extraits qu'il convient de retenir ; de plus, il n'est pas certain, comme l'a montré MACKENZIE à propos de la Digitale, que le *Nerium* exerce les mêmes effets sur le cœur normal et sur le cœur pathologique.

---



## BIBLIOGRAPHIE

1. ASTRUC (A.), GIROUX (J.) et HOARAU (M.). — Recherches galéniques et pharmacodynamiques sur les préparations de Laurier-rose. (*Soc. Pharm.*, Montpellier, 1943-44, 2, p. 242.)
2. DELMAS (J.). — Recherches pharmacologiques sur le *Nerium Oleander* L. (*Th. Doct. Univ. Pharm.*, Montpellier, 1945.)
3. BÉRANGER (J.). — Contribution à l'étude de la lixiviation et application à la teinture d'aconit. (*Th. Doct. Univ. Pharm.*, Montpellier, 1939.)
4. HOARAU (M.). — Recherches biologiques et pharmacologiques sur le *Rhamnus Alaternus* L. (*Th. Doct. Univ. Pharm.*, Montpellier, 1943.)
5. GIROUX (J.), MATHIEU (S.) et DESBORDES (J.). — Etude de la toxicité des extraits de feuilles stabilisées de Laurier-rose. I) Intoxication rapide: Symptômes et doses mortelles. (*Com. Soc. Pharm.*, Montpellier, 30 avril 1945.)
6. CORNEVIN (Ch.). — *Des plantes vénéneuses et des empoisonnements qu'elles déterminent.* (Firmin, Didot et Cie, édit., Paris, 1887, p. 436.)
7. DR JOANIN (A.). — A propos de la Digitale et des extraits physiologiques de plantes fraîches stérilisées. (*Soc. de Thér.*, CLIX, 1910, pp. 774-783.)
8. DR POULOUX (F.). — Contribution à l'Histoire médicale du Laurier-rose (son emploi dans les maladies organiques du cœur.) (*Th. Doct. Méd.*, Paris, 1888.)
9. LICHATSCHEW et PALTSCHESKAJA. — Untersuchung der Toxizität der Oleanderblätter und der Rizinussamen für Nagetiëre. (*Sowjetruss. ärztl. Z.*, 44, 467, 1940.)

10. GIROUX (J.), HOARAU (M.) et DESBORDES (J.) — Action par perfusion de divers ex traits fluides de *Nerium Oleander* sur le cœur isolé de lapin et chez le chien. (*Com. Soc. Pharm.*, Montpellier, 29 janvier 1945.)
11. GIROUX (J.), MONNIER (P.) et DESBORDES (J.) — Etude de la toxicité des extraits de feuilles stabilisées de Laurier-rose. II) Intoxication lente : étude spéciale du problème de l'accumulation et de celui de l'accoutumance. (*Com. Soc. Pharm.*, Montpellier, 30 avril 1945.)
12. TANRET (G.) et SIMONNET (H.). — Sur quelques propriétés physiologiques de la Nériine et des autres principes immédiats du Laurier-rose. (*C. R. Acad. des Sciences*, 194, janvier-juin 1932, p. 1.099.)
13. PACHON (C.). — Appareil de perfusion à température et à pression constantes. (*C. R. Soc. de Biol.*, LXVII, 1909, p. 599.)
14. RICHAUD (A.) et HAZARD (R.). — *Précis de thérapeutique et pharmacologie*. (Masson et Cie édit. Paris, 1935, p. 872.)
15. GIROUX (J.), GUIBERT (H.-L.) et DESBORDES (J.) — Lésions histologiques au cours de l'intoxication par les extraits de feuilles stabilisées de *Nerium Oleander*. (*Com. Soc. Pharm.*, Montpellier, 30 avril 1945.)
16. VIGO (J.). — Contribution à l'étude des méthodes de dosage des purgatifs anthraquinoniques. (*Th. Doct. Univ. Pharm.*, Montpellier, 1943.)
17. MAGNUS (R.). — Versuche und Ueberlebendendarm der Säugetiëre. (*Arch. ges. Physiol.*, 192, pp. 123-349.)  
— (*Pflügers Arch. J. der Phys.*, 102, p. 155, 1904.)
18. GIROUX (J.), HOARAU (M.) et DESBORDES (J.) — Action des extraits d'organes stabilisés de *Nerium Oleander* sur l'intestin isolé de lapin. (*Soc. Pharm.*, Montpellier, 3, pp. 237, 1944.)
19. STORM VAN LEEUWEN, LE HEUX et VAN DEN BROECK. — In *Pharmacodynamie générale*, par ZUNZ, p. 307.
20. BARRAU (S.). — Contribution expérimentale à la teinture d'ipéca. (*Th. Doct. Univ. Pharm.*, Montpellier, 1940.)

## TABLE DES MATIÈRES

|                    |   |
|--------------------|---|
| Avant-propos ..... | 7 |
| Introduction ..... | 9 |

### PREMIÈRE PARTIE

#### ÉTUDE DE LA TOXICITÉ

|                                               |    |
|-----------------------------------------------|----|
| CHAPITRE PREMIER : Intoxication rapide .....  | 17 |
| 1) Méthode de l'injection unique .....        | 17 |
| a) Technique .....                            | 17 |
| b) Symptômes généraux de l'intoxication ..... | 18 |
| c) Toxicité comparée des deux extraits .....  | 23 |
| 1) Extrait alcool 30° .....                   | 23 |
| 2) Extrait alcool 70° .....                   | 24 |
| 2) Méthode par perfusion .....                | 25 |
| A) Essais sur le chien .....                  | 26 |
| Technique de la perfusion .....               | 26 |
| Résultats .....                               | 29 |
| 1) Extrait alcool 30° .....                   | 29 |
| 2) Extrait alcool 70° .....                   | 29 |
| B) Essais sur le lapin .....                  | 33 |
| Action des différents extraits .....          | 34 |
| 1) Extrait alcool 30° .....                   | 34 |
| 2) Extrait alcool 70° .....                   | 34 |
| C) Essais sur le cobaye .....                 | 36 |
| Action des différents extraits .....          | 36 |
| 1) Extrait alcool 30° .....                   | 36 |
| 2) Extrait alcool 70° .....                   | 36 |



|                                   |    |
|-----------------------------------|----|
| Technique .....                   | 74 |
| Enregistrement .....              | 75 |
| Résultats .....                   | 75 |
| 1) Extrait alcool 30° .....       | 75 |
| 2) Extrait alcool 70° .....       | 76 |
| 2) Cœur isolé de grenouille ..... | 79 |
| Principe .....                    | 79 |
| Technique .....                   | 79 |
| Résultats .....                   | 81 |
| 1) Extrait alcool 30° .....       | 81 |
| 2) Extrait alcool 70° .....       | 82 |
| 3) Cœur isolé d'escargot .....    | 83 |
| Technique .....                   | 83 |
| Résultats .....                   | 84 |

### TROISIÈME PARTIE

#### ACTION SUR LES AUTRES ORGANES

|                                                             |     |
|-------------------------------------------------------------|-----|
| CHAPITRE PREMIER : Action sur l'appareil respiratoire ..... | 87  |
| Technique .....                                             | 88  |
| Résultats .....                                             | 88  |
| 1) Extrait alcool 30° .....                                 | 88  |
| 2) Extrait alcool 70° .....                                 | 88  |
| CHAPITRE DEUXIÈME : Action sur le tube digestif .....       | 91  |
| a) Intestin « in situ » .....                               | 91  |
| Technique .....                                             | 91  |
| Résultats .....                                             | 92  |
| 1) Extrait alcool 30° .....                                 | 92  |
| 2) Extrait alcool 70° .....                                 | 93  |
| b) Intestin isolé .....                                     | 93  |
| Résultats .....                                             | 94  |
| CHAPITRE TROISIÈME : Action sur l'utérus .....              | 99  |
| Technique .....                                             | 99  |
| Résultats .....                                             | 99  |
| Conclusions .....                                           | 103 |
| Bibliographie .....                                         | 109 |

En ma qualité de Censeur de  
tour, j'ai lu la Thèse ayant pour  
titre :

*Étude pharmacodynamique de deux  
extraits fluides de feuilles stabi-  
lisées de Nerium Oleander,*

par Mlle J. DESBORDES

Je pense que la Faculté peut  
en permettre l'impression.

Montpellier, le 6 juin 1945.

*Le Professeur :*  
ASTRUC.

Vu :

Montpellier, le 7 juin 1945.

*le Doyen :*  
ASTRUC.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER  
Montpellier, le 7 juin 1945.

*pour le Recteur :*  
*le Doyen délégué,*  
P. MATHIAS.







